

Aus dem Zentrum für Rheumapathologie in Mainz
Leiter: Professor Dr. med. H.G. Fassbender

HISTOLOGISCHE MERKMALE NACH GELENKINJEKTIONEN
BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,
dem Medizinischen Fachbereich vorgelegt

von

Gertrud Schimsheimer
aus Thalheim

Mainz

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Zentrum für Rheumapathologie in Mainz

Leiter: Professor Dr. med. H.G. Fassbender

HISTOLOGISCHE MERKMALE NACH GELENKINJEKTIONEN
BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,
dem Medizinischen Fachbereich vorgelegt

von

Gertrud Schimsheimer

aus Thalheim

Mainz

1979



Dekan: Professor Dr. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. Fassbender

2. Gutachter: Professor Dr. Schilling

GLIEDERUNG

I.	EINLEITUNG	S. 1
II.	FRAGESTELLUNG	S. 16
III.	MATERIAL	S. 17
IV.	METHODE	S. 20
V.	ERGEBNISSE	S. 24
VI.	DISKUSSION	S. 57
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	S. 68
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	S. 72

I. EINLEITUNG

Die Struktur der Synovialmembran

Die Synovialmembran bildet die innere Auskleidung der Gelenkkapsel. Sie kann in die schmale Deckzellschicht unterteilt werden, die den Abschluß gegenüber dem Gelenkspalt bildet, und in das Synovialstroma, welches einerseits in das Stratum fibrosum übergeht, andererseits an den lateralen Knorpelrand angrenzt (GARDNER, 1965; HAMERMAN et al., 1969).

Die Deckzellschicht des Stratum synoviale besteht aus funktionell ausdifferenzierten Bindegewebszellen (FASSBENDER, 1975). Aufgrund ihres elektronenmikroskopischen Aufbaus unterscheidet man zwei Zelltypen, die als A- bzw. B-Zellen bezeichnet werden (BARLAND et al., 1962; HAMERMAN et al., 1969). Der A-Typ dient der Phagozytose von extrazellulärem Material, während die Funktion der B-Zelle in der Synthese und Sekretion von strukturierter und amorpher Grundsubstanz besteht (FASSBENDER, 1975; HAMERMAN et al., 1969; GARDNER, 1965). Die Deckzellen bilden an der Oberfläche der Synovialmembran einen einstufigen Belag, der sich durch das Fehlen einer Basalmembran und von Desmosomen von einem geschlossenen Epithelverband unterscheidet (BARLAND et al., 1962; GARDNER, 1965; HAMERMAN et al., 1969; DAVIES u. PALFREY, 1971; BIERTHER u. STREIT, 1971; FASSBENDER, 1975).

Im Synovialstroma findet sich ein äußerst dicht verzweigtes Kapillarnetz (HAMERMAN et al., 1969; LEVER u. FORD, 1958), dessen Anteile oft bis nahe unter die Deckzellschicht reichen (DAVIES u. PALFREY, 1966; HAMERMAN et al., 1969). Der häufigste Zelltyp des Synovialstromas ist der Fibroblast (LEVER u. FORD,

1958; CASTOR, 1960). Seine Aufgabe ist die Bildung und Erhaltung der Zwischensubstanz. Daneben finden sich Histiozyten, die zur Phagozytose befähigt sind (FASSBENDER, 1975; HIROHATA, 1974; CASTOR, 1960). Mastzellen und Fettzellen sieht man in wechselnder Häufigkeit (MOLL, 1958; DAVIES u. PALFREY, 1966; HIROHATA, 1974). Lymphozyten und Plasmazellen sind in der gesunden Synovialmembran selten (FASSBENDER, 1975).

Außer den zellulären Elementen enthält die Synovialmembran Fasern und amorphe Grundsubstanz. Die kollagenen Fasern bilden hauptsächlich das Stützgerüst für die Zellen und Gefäße des Stratum synoviale. Elastische Fasern sind selten, retikuläre Fasern finden sich in der oberflächlichen Schicht (CASTOR, 1960). Die Grundsubstanz besteht unter anderem aus den Mukopolysacchariden und den Vorstufen des Kollagens. Die Mukopolysaccharide sind die wichtigsten Makromoleküle der amorphen Zwischensubstanz, zu ihnen gehören die Hyaluronsäure und verschiedene Chondroitinsulfate (LINDNER, 1968; LORENZEN, 1969).

Die Dicke der Synovialmembran variiert an verschiedenen Stellen des Gelenkes als Folge der unterschiedlichen funktionellen Beanspruchung. Über Sehnen, Bändern und Fettpolstern ist sie nur dünn, während sie in den übrigen Abschnitten breiter ausgebildet und unregelmäßig gefaltet ist. An den Orten geringer mechanischer Belastung ist die Oberfläche durch Synovialzotten vergrößert (FASSBENDER, 1975; BARGMANN, 1964; BUCHER, 1973).

Die Pathogenese der Chronischen Polyarthrititis

Die Pathogenese der Chronischen Polyarthrititis ist noch nicht ausreichend geklärt. Es existieren mehrere Denkmodelle, von denen das folgende breite Anerkennung gefunden hat:

Am Beginn der Erkrankung kommt es zur Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Substanzen (MÜLLER, 1974; CLARK, 1975). Diese Antikörper bilden mit den entsprechenden Antigenen Immunkomplexe, welche einerseits zur Komplementbindung und -aktivierung mit nachfolgender Entzündung führen (MÜLLER, 1974; ZIFF, 1973; CLARK, 1975), andererseits die Bildung des Rheumafaktors induzieren (MÜLLER, 1974; CLARK, 1975). Die Immunkomplexe werden von den Leukozyten der Synovialflüssigkeit und den synovialen Deckzellen vom A-Typ phagozytiert, was zur Freisetzung von lysosomalen Enzymen führt, die ihrerseits ebenfalls eine Entzündung und Gewebsschädigung bedingen (MÜLLER, 1974; ZIFF, 1973; WEISSMANN, 1974; BLAND, 1971). Dadurch können wiederum Antigene freigesetzt werden, die den Circulus vitiosus der Self-perpetuation schließen (BLAND, 1971; HARTMANN, 1967; MÜLLER, 1974). Neben dem Vorliegen humoraler Immunreaktionen müssen auch zelluläre Immunreaktionen in Betracht gezogen werden (SCHEIFFARTH, 1972; ZIFF, 1973; ROTHENBERGER, 1974; ANDREIS, 1974; PEARSON et al., 1975).

Die Veränderungen der Synovialmembran bei der Chronischen Polyarthritits

Die Chronische Polyarthritits beginnt mit einer Schädigung der Kapillaren des Stratum synoviale, die wahrscheinlich durch Immunkomplexe verursacht wird (FASSBENDER, 1972). Die Folge ist der Austritt von Blutplasma in den Gelenkspalt. Fibrin fällt aus und lagert sich in verschiedenen breiten Schichten an der Oberfläche der Synovialmembran ab (FASSBENDER, 1975; HELDER et al., 1973; BIERTHER u. STREIT, 1972; COOPER, 1968). Unter der Fibrinauflagerung gehen die Deckzellen teilweise zugrunde (FASSBENDER, 1975; AUFDERMAUR, 1972). Sie werden durch eine verstärkte Differenzierung der tiefer gelegenen unreifen Bindegewebszellen zu A- und B-Zellen ersetzt. Die neugebildete Deckzellschicht kann in manchen Fällen älteres Fibrin überschichten, meistens wird es jedoch phagozytiert und organisiert (FASSBENDER, 1975).

Unter dem Reiz des ausgetretenen Fibrins beginnen die Deckzellen zu proliferieren. Der normalerweise einstufige Belag wird mehrstufig, und die ehemals kubischen Zellen werden hochzylindrisch (FASSBENDER, 1975; AUFDERMAUR, 1972; HAMERMAN et al., 1969).

Auch die Zellen des Synovialstromas antworten auf die Fibrinexsudation mit einer verstärkten Proliferation. Die Fibrozyten sind vermehrt und erhalten ein den Deckzellen ähnliches Aussehen (FASSBENDER, 1975; BIERTHER u. STREIT, 1972). Im Extremfall findet man dicht gelagerte großkernige, zytoplasmareiche Bindegewebszellen, die an einen malignen mesenchymalen Tumor erinnern. FASSBENDER (1975) bezeichnet diese Veränderung des Synovialgewebes als "mesenchymoide Transformation". Er mißt ihr eine große Bedeutung beim Aufbau des Gelenkknorpels bei.

Im Rahmen der Exsudation treten neutrophile Granulozyten aus den Kapillaren aus. Sie durchwandern das Stratum synoviale schnell und finden sich in großer Zahl in der Synovialflüssigkeit. In der Synovialmembran selbst findet man sie selten (FASSBENDER, 1975; BIERTHER u. STREIT, 1971; COOPER, 1968; WYLLIE et al., 1966). Häufiger werden sie jedoch nach intraartikulären Injektionen und nach Gelenkpunktionen beobachtet (FASSBENDER, 1975).

Fast immer ist das Synovialstroma durch Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert. Das Ausmaß der zellulären Infiltration variiert beträchtlich. Es reicht von vereinzelt auftretenden Lymphozyten und Plasmazellen über zahlreiche Infiltratzellen zu dichten Infiltrat-herden (FASSBENDER, 1975; HIROHATA, 1974; HELDER et al., 1973; AUFDERMAUR, 1972; HAMERMAN et al., 1969). Die herdförmige Lagerung der Lymphozyten kann das Aussehen von Lymphfollikeln annehmen. Keimzentren sind jedoch selten (PEARSON et al., 1975; BIERTHER u. WAGNER, 1973; AUFDERMAUR, 1972; DAVIES u. PALFREY, 1971; GARDNER, 1965; COOPER, 1968). Das Auftreten von Lymphozyten und Plasmazellen ist nicht spezifisch für die Chronische Polyarthrit. Sie kommen auch bei Synovitiden anderer Genese und bei Arthrosen vor (FASSBENDER, 1975; HIROHATA, 1974; AUFDERMAUR, 1972).

In den oberen Schichten des Synovialstromas finden sich in verschiedener Häufigkeit Makrophagen, die eisenhaltiges Pigment enthalten (HAMERMAN et al., 1969). Im Bereich der Deckzellschicht sieht man bei der Chronischen Polyarthrit häufig Riesenzellen (BHAN u. ROY, 1971; GRIMLEY u. SOKOLOFF, 1966). Diese sind nicht spezifisch für die Chronische Polyarthrit, sondern werden auch bei anderen Arthritiden, insbesondere bei der "villo-nodulären Synovitis", beobachtet (FASSBENDER, 1975; BHAN u. ROY, 1971).

Im Gegensatz zu der beschriebenen Kapillarschädigung sind die Arterien und Venen der Synovialmembran in der Mehrzahl unverändert. Gelegentlich kann eine Proliferation der Intima auftreten. Häufig kommt es jedoch bei länger dauernder Krankheit zu einer Sklerose der Arterien und Venen des Stratum synoviale (FASSBENDER, 1975).

Das Stratum synoviale erfährt bei der Chronischen Polyarthrititis eine erhebliche Verbreiterung durch die Zellvermehrung und eine verstärkte Bildung von Grundsubstanzen durch die Fibroblasten (BIERTHER u. STREIT, 1971). Darüber hinaus kommt es im Rahmen der chronisch-rezidivierenden Synovitis zu einer Hypertrophie und Vermehrung der Synovialzotten. Dadurch wird die Oberfläche der Synovialmembran wesentlich vergrößert (FASSBENDER, 1975; COOPER, 1968; GARDNER, 1965).

Die beschriebenen im Stratum synoviale ablaufenden entzündlich-proliferativen Veränderungen sind als Einzelmerkmale unspezifisch (FASSBENDER, 1970; GEILER, 1971). Demgegenüber ist das Auftreten von CP-Nekrosen für die Diagnose der Chronischen Polyarthrititis beweisend. Diese bestehen aus einer zentralen Bindegewebsnekrose, die von einer charakteristischen Zellpalisade aus radiär angeordneten Fibroblasten umgeben ist (FASSBENDER, 1970).

Die Therapie der Chronischen Polyarthritits

Die Therapie der Chronischen Polyarthritits zielt auf eine Unterbrechung oder Verlangsamung des zur Gelenkzerstörung führenden Krankheitsprozesses und auf eine Erhaltung der Gelenkfunktion. An therapeutischen Möglichkeiten stehen hierfür operative Maßnahmen und eine Behandlung mit verschiedenen Medikamenten zur Verfügung. Daneben kommen auch physikalische Verfahren zur Anwendung (DREXEL u. POSSE, 1974).

Die wichtigsten operativen Behandlungsmöglichkeiten sind Synovektomie, Arthrodese und Arthroplastik. Man unterscheidet eine Früh- von einer Spätsynovektomie. Die Frühsynovektomie wird durchgeführt, wenn noch keine destruktiven und degenerativen Veränderungen des Gelenkes vorliegen. In diesem Falle handelt es sich um eine Präventivmaßnahme. Im Gegensatz dazu stellen Spätsynovektomie, Arthrodese und Arthroplastik funktionsverbessernde Operationen an sekundär veränderten Gelenken dar (BAACKE, 1972; MOHING, 1972; WESSINGHAGE u. MIEHLKE, 1974).

In der Therapie der Chronischen Polyarthritits werden vor allem folgende Gruppen von Medikamenten eingesetzt: Antirheumatika, Basistherapeutika, Glucocorticoide und Osmiumsäure.

Die Therapie mit Antirheumatika und Basistherapeutika

Zu den Antirheumatika gehören folgende Substanzen: Salizylate, Pyrazole und Pyrazolidine, das Indol-derivat Indometacin sowie die Mefenaminsäure und Flufenaminsäure (DOMENJOZ, 1969). Die Wirkung dieser Medikamente ist überwiegend symptomatisch. Sie setzt sofort ein und erlischt bald nach Beendigung der Medikation (RAU, 1972). Die Antirheumatika vermindern

die Bildung von Entzündungsmediatoren über eine Hemmung der Proteolyse (DOMENJOZ, 1969). Weiterhin hemmen sie anabole Prozesse wie die Mukopolysaccharidsynthese und die Fibroblastenproliferation (WHITEHOUSE u. BOSTRÖM, 1961; DOMENJOZ, 1969). Eine wichtige Eigenschaft ist auch die Stabilisierung lysosomaler Membranen, so daß die Abgabe lysosomaler Enzyme gehemmt wird (RAU, 1972; SÄNGER, 1975).

Medikamente mit basistherapeutischer Langzeitwirkung sind Goldsalze, Chloroquinderivate, D-Penicillamin und Zytostatika. Mit ihnen gelingt es in der Regel, die Aktivität der Chronischen Polyarthritits zu mindern und insgesamt die Progression der Krankheit aufzuhalten oder zu verlangsamen (MEYER, 1975; WESSINGHAGE u. MIEHLKE, 1974).

Die Wirkungsweise des Goldes ist komplexer Art. Es wird im Retikuloendotheliales System gespeichert und kann dort zur Hemmung überschießender Immunreaktionen führen (MEYER, 1974). Gold hemmt die Freisetzung lysosomaler Enzyme (MEYER, 1974; RAU, 1972; SÄNGER, 1975), reduziert die Produktion von Antikörpern (RAU, 1972; MEYER, 1975) und behindert die Immunkomplexbindung (RAU, 1972; WESSINGHAGE u. MIEHLKE, 1974). Es soll zu einer Verfestigung der Quervernetzung der Kollagenfibrillen führen (ADAM, 1968; MEYER, 1975; SÄNGER, 1975). Weiterhin soll Gold die Nebennierenrinde aktivieren (MEYER, 1975).

Der Wirkungsmechanismus der Antimalariamittel ist ungeklärt. Sie sollen einen Einfluß auf die Wirkung lysosomaler Enzyme besitzen (SÄNGER, 1975; WESSINGHAGE u. MIEHLKE, 1974), eine antikörperinaktivierende Wirkung und ein zytostatischer Effekt auf Fibroblasten werden diskutiert (MEYER, 1975). Auch wird berichtet, daß Chloroquinderivate den Knorpel vor dem Angriff proteolytischer Enzyme schützen (WHITEHOUSE, 1965).

D-Penicillamin führt zur Depolymerisierung von Makroglobulinen, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis als Immunkomplexe vorkommen (MIEHLKE, 1973; OTT u. SCHMIDT, 1974; MEYER, 1975). Es hat vermutlich auch einen direkten suppressiven Effekt auf immunkompetente Lymphozyten und Plasmazellen (MIEHLKE, 1973; MEYER, 1975). Darüber hinaus hemmt die Substanz die Kollagenbildung und beeinflußt den Stoffwechsel der Mukopolysaccharide (JUNGE-HÜLSING et al., 1973; OTT u. SCHMIDT, 1974).

Der Einsatz der Zytostatika in der Therapie der Chronischen Polyarthritits begründet sich auf den zytostatischen Effekt auf immunkompetente Lymphozyten und Plasmazellen (HURD, 1973; MEYER, 1975), auf die Hemmung der Immunkomplexbildung und auf die starke antiproliferative Wirkung auf das Granulationsgewebe (DEICHER et al., 1970; HURD, 1973; MEYER, 1975).

Bei der Behandlung der Chronischen Polyarthritits mit diesen Basistherapeutika muß mit schwerwiegenden Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Goldtherapie kann zu Störungen der Hämatopoese, zu einer Schwermetallnephrose sowie zu einer Haut- und Leberschädigung führen (BÖNI, 1970; RAU, 1972; MEYER, 1974). Von den Chloroquinderivaten ist eine irreversible Augenschädigung bekannt, die auf der Einlagerung des Medikamentes in Cornea und Retina beruht (BÖNI, 1970; MEYER, 1975). Als Folge einer D-Penicillamintherapie können eine allergische Leukopenie oder eine Immunkomplexnephritis auftreten (JAFFE, 1973; OTT u. SCHMIDT, 1974). Die Zytostatika erzeugen eine dosisabhängige Knochenmarksdepression. Sie erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Neoplasmas und beeinflussen die Infektabwehr der Patienten. Weiterhin verursachen sie Mutationen in den Keimzellen und wirken in der Gravidität mutagen (CURREY, 1974).

Die systemische und intraartikuläre Steroidtherapie

Die Glucocorticoide wurden erstmals im Jahre 1948 von HENCH und Mitarbeitern in der Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzt (HENCH et al., 1950). Die Bedeutung der Corticosteroide in der Behandlung der Chronischen Polyarthrititis beruht auf der starken klinischen Wirksamkeit, die zu einem raschen Rückgang der Gelenkentzündung und zu einer Verbesserung der Gelenkfunktion führt (GIFFORD, 1973; RAU, 1972).

Der starke therapeutische Effekt der Steroidhormone läßt sich darauf zurückführen, daß diese Substanzen an verschiedenen Stellen in den Pathomechanismus der Chronischen Polyarthrititis einzugreifen vermögen.

Gestützt auf zahlreiche Laborexperimente und Tierversuche schreibt man den Glucocorticoiden folgende Wirkungen zu, die für die Therapie der Chronischen Polyarthrititis von Bedeutung sein können:

Hemmung der Kapillarpermeabilität (ASHTON u. COOK, 1952; DOUGHERTY, 1954; WEISSBECKER, 1958; ASBOE-HANSEN, 1961; BAXTER u. FORSHAM, 1972),

Reduktion der Freisetzung lysosomaler Enzyme (WEISSMANN u. THOMAS, 1964; LEWIS u. DAY, 1972; THOMPSON u. LIPPMAN, 1974),

Hemmung der Mukopolysaccharidsynthese als Folge einer katabolen Wirkung auf die Fibroblasten (LAYTON, 1951; ASBOE-HANSEN, 1961; TSURUFUJI et al., 1974; WEISSMANN u. THOMAS, 1964; DOUGHERTY, 1954; LORENZEN, 1969),
Herabsetzung der Antikörperproduktion (FISCHEL, 1961; WEISSBECKER, 1958; DOUGHERTY, 1954; BAXTER u. FORSHAM, 1972),

Reduktion des lymphatischen Gewebes (FAVOUR, 1961; COPE, 1965; BAXTER u. FORSHAM, 1972).

Der therapeutische Einsatz dieser stark wirksamen Medikamente wird jedoch durch zahlreiche Nebenwirkungen begrenzt, die bei einer Langzeitbehandlung auftreten. Häufig sind cushingoides Erscheinungsbild, Magenbeschwerden, Hirsutismus, Gewichtszunahme, Ödeme und Zyklus-anomalien. Auch Psychosen, Ekchymosen, Steroiddiabetes, Katarakt und Myopathie sind beschrieben worden. Die ernstesten Komplikationen der Steroidtherapie sind Nebennierenrindenatrophie, Magen-Darm-Ulcera, Hypertonie, Osteoporose und Infektionen. Bei Kindern können Wachstumsverzögerungen auftreten (TREADWELL et al., 1964; QUADE, 1969; THOMPSON, 1970). Auch wird diskutiert, ob die Glucocorticoide die Entwicklung einer Arteriosklerose beschleunigen (KALBAK, 1972) oder andere Gefäßschäden verursachen (JOHNSON et al., 1959).

Wegen der Nebenwirkungen der Glucocorticoide muß ihre Anwendung kritisch erfolgen. Als Indikationen gelten schwere, akute Schübe im Verlauf der Chronischen Polyarthritis (RAU, 1972; WESSINGHAGE u. MIEHLKE, 1974), sozioökonomische Faktoren wie die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit (THOMPSON, 1970; BLAND, 1971; GIFFORD, 1973) sowie maligne Verlaufsformen mit viszeraler Beteiligung (THOMPSON, 1970; BLAND, 1971).

Die 1951 von HOLLANDER et al. eingeführte intraartikuläre Therapie besitzt gegenüber der systemischen Verabreichung von Glucocorticoiden einige bedeutende Vorteile: Infolge der lokalen Applikation kann am Wirkungsort eine höhere Konzentration des Medikamentes erreicht werden, als dies bei oraler Gabe wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen möglich wäre. Darüber hinaus können bei entsprechender Dosierung und Einhaltung von bestimmten Injektionsintervallen systemische Wirkungen weitgehend vermieden werden (OKA u. LÄHDESMÄKI, 1962; THOMPSON, 1970). Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit der

selektiven Behandlung von Gelenken, in denen der Krankheitsprozeß besonders aktiv ist (GIFFORD, 1973).

Die hauptsächlichen Indikationen für eine intraartikuläre Steroidtherapie sind:

Befall nur eines oder weniger peripherer Gelenke,
aktive Entzündung weniger Gelenke bei geringem Allgemein-
befall, bzw. Resistenz einzelner Gelenke gegenüber
der Allgemeinbehandlung
und Unterstützung der Rehabilitation (HOLLANDER et al.,
1951; RAU, 1972).

Nach der lokalen Applikation von Glucocorticoiden kommt es zu einem schnellen Rückgang der Gelenksymptome wie Schwellung, Ergußbildung und Schmerz sowie zu einer Verbesserung der Gelenkfunktion. Dieser Therapieerfolg ist bei 80 bis 90 % der behandelten Patienten zu verzeichnen (BROWN et al., 1953; HOLLANDER, 1961; STRANDBERG, 1964; RAU, 1969; MINNO, 1971; McCARTY, 1972; KOEHLER et al., 1974).

Trotz der überzeugenden Wirkung auf Gelenkentzündung und Gelenkfunktion wird nach Ansicht vieler Autoren der rheumatische Prozeß selbst grundsätzlich nicht beeinflußt. So kann bei der Mehrzahl der Patienten ein Fortschreiten der Gelenkzerstörung weder durch eine systemische noch durch eine intraartikuläre Glucocorticoidtherapie aufgehalten werden (HOLLANDER, 1961; DANIEL et al., 1961; RAU, 1969; HOWELL u. RAGAN, 1956; BERNTSEN u. FREYBERG, 1961).

Es werden verschiedene Nebenwirkungen bei der intraartikulären Therapie mit Corticosteroiden beobachtet. Als schwerwiegendste Komplikation tritt eine Gelenkinfektion auf, welche eine vollkommene Zerstörung des Gelenkes zur Folge haben kann. In der Literatur wird ihre Häufigkeit mit weniger als 0,1 % angegeben

(HOLLANDER, 1961; STRANDBERG, 1964). Mehrere Autoren berichten über das Aufflammen der Gelenkentzündung einige Stunden nach einer Injektion, die innerhalb von 24 bis 72 Stunden wieder abklingt (BROWN et al., 1953; HOLLANDER, 1961; ENGLER, 1969). Als mögliche Ursache dafür wird die Verabreichung der Glucocorticoide in Form von Kristallsuspensionen diskutiert, welche eine vorübergehende Entzündung des Gelenkes verursachen können (McCARTY u. HOGAN, 1964; KAHN et al., 1970; ENGLER, 1969). Auch treten nach Steroidinjektionen Arthropathien auf, die dem Charcot-Gelenk ähnlich sind. Sie sollen durch die Überlastung des erkrankten Gelenkes während der therapeutisch erzielten Schmerzfreiheit entstehen (CHANDLER et al., 1959; STEINBERG et al., 1962; ALARCON-SEGOVIA u. WARD, 1965). Andere Autoren führen das Auftreten von Gelenkschäden auf die Beeinflussung des Knorpelstoffwechsels durch die Glucocorticoide zurück (SALTER et al., 1967; BENTLEY u. GOODFELLOW, 1969). Auch mit dem Auftreten von aseptischen Knochennekrosen nach intraartikulären Corticosteroidinjektionen muß gerechnet werden. Diese werden auf lokale Ernährungsstörungen des Knochens zurückgeführt, deren Ursache im einzelnen unklar ist (FISHER u. BICKEL, 1971; JESSERER, 1971).

Die Therapie mit Osmiumsäure

Von REIS und SWENSSON führten 1951 die Therapie der Chronischen Polyarthrititis mit Osmiumsäure ein. Mit der Injektion von Osmiumsäure in das Gelenk soll eine Zerstörung des hyperplastischen Stratum synoviale im Sinne einer "chemischen Synovektomie" erreicht werden (von REIS u. SWENSSON, 1951; OTT, 1973; BERGMANN et al., 1971).

Die Kenntnisse über die Wirkung der Substanz auf das Stratum synoviale sind hauptsächlich anhand von

Tierversuchen gewonnen worden. Dagegen stützen sich die Untersuchungen über deren Effekt auf die menschliche Synovialmembran nur auf spärliches Synov-ektomiematerial (VERHAEGHE et al., 1971 - 3 Fälle; HURRI et al., 1963 - 8 Fälle; BERGLÖF, 1964 - 5 Fälle; BERGMANN et al., 1971 - 4 Fälle).

Die Osmiumsäure besitzt eine spezifische Affinität zur entzündlich veränderten Synovialmembran (HURRI et al., 1963). Sie führt nach kurzer Zeit zu einer Koagulationsnekrose der oberflächlichen Schicht des Stratum synoviale (DAZZIANO et al., 1969; OKA, 1974; VERHAEGHE et al., 1971; BERGLÖF, 1964; MÖTTÖNEN et al., 1972). Darauf folgen das Abräumen der Nekrose und die Demarkation gegenüber den tieferen Schichten (DAZZIANO et al., 1969; OKA, 1974). In erfolgreichen Fällen findet man nach einigen Wochen oder Monaten eine fibrotische Synovialmembran mit geringer entzündlicher Infiltration (MÖTTÖNEN et al., 1972) oder ein fast normales Stratum synoviale (LINDSTRÖM, 1966; DAZZIANO et al., 1969; VERHAEGHE et al., 1971). Das Erzeugen einer Koagulationsnekrose der oberflächlichen Schichten der Synovialmembran ist die hauptsächliche therapeutische Wirkung der Osmiumsäure. Daneben kann eine Hemmung von Enzymsystemen von Bedeutung sein (OKA, 1974). Der Gelenkknorpel wird von der in den Gelenkspalt injizierten Säure nicht angegriffen (VIRKUNNEN et al., 1965; OTT, 1972; MARTIO et al., 1972).

Die klinische Wirksamkeit der Therapie mit Osmiumsäure ist von mehreren Autoren untersucht worden. KAJANDER und RUOTSI (1967) haben 354 Patienten mit Osmiuminjektionen behandelt und das Ausbleiben von Gelenksymptomen nach drei Monaten bei 74 %, nach sechs Monaten bei 64 % und nach einem Jahr bei 55 % der Patienten beobachtet. VERHAEGHE et al. (1971) verzeichnen unter 84 behandelten

Patienten in 59 % gute und sehr gute Resultate. MARTIO et al. (1972) haben die Wirksamkeit der Osmiumbehandlung an 129 Patienten mit juveniler Chronischer Polyarthritits untersucht und gefunden, daß 46 % von ihnen nach einem Jahr weder Gelenkschmerzen noch -schwellungen zeigten. Ähnliche Resultate erzielten HURRI et al. (1963), BERGMANN et al. (1971), BOUSSINA et al. (1974) und LAINE et al. (1974). Die Ergebnisse der Osmiumtherapie sind umso günstiger, je geringer die Gelenkveränderungen sind (KAJANDER u. RUOTSI, 1967; MARTIO et al., 1972; NISSILÄ, 1975). Die intraartikuläre Therapie der Chronischen Polyarthritits mit Osmiumsäure macht eine operative Synovektomie in vielen Fällen überflüssig (KAJANDER u. RUOTSI, 1967; MARTIO et al., 1972).

Osmium wird im Körper nicht gespeichert und vor allem über die Nieren ausgeschieden (OKA et al., 1969). Es werden keine toxischen Reaktionen als Folge der Osmiumtherapie beschrieben, so daß sie mit großer Wahrscheinlichkeit kein Risiko für den Patienten darstellt (KAJANDER u. RUOTSI, 1967; OKA et al., 1969; BERGMANN et al., 1971; MARTIO et al., 1972). Bei einem Teil der Patienten tritt als Folge der Injektion von Osmiumsäure eine schmerzhaft Entzündung der behandelten Gelenke mit Gelenkerguß auf, die nach kurzer Zeit wieder abklingt (KAJANDER u. RUOTSI, 1967; MARTIO et al., 1972; NISSILÄ, 1975). Um diese Reaktion abzuschwächen, werden zusätzlich Lokalanästhetika und Corticosteroide injiziert (BERGLÖF, 1959).

Neben der Osmiumsäure werden auch verschiedene andere Substanzen wie Yttrium 90 (VIGNON et al., 1974), radioaktives Gold (VIRKKUNEN et al., 1967) und Thio-Tepa (CURREY, 1965; ZUCKNER et al., 1966) eingesetzt, um eine chemische Synovektomie zu erreichen.

II. FRAGESTELLUNG

Die Bedeutung der intraartikulären Therapie der Chronischen Polyarthrititis sowohl mit Glucocorticoiden als auch mit Osmiumsäure hat in zahlreichen Publikationen ihren Ausdruck gefunden.

Die klinische Wirksamkeit der intraartikulären Steroidtherapie, die zu einem raschen Rückgang der Gelenksymptome und zu einer Verbesserung der Gelenkfunktion führt, hat sich an einem großen Patientengut erwiesen und ist in der Literatur ausführlich dokumentiert worden (BROWN et al., 1953; HOLLANDER, 1961; STRANDBERG, 1964; RAU, 1969; MINNO, 1971; McCARTY, 1972; KOEHLER et al., 1974). Demgegenüber ist es wenig bekannt, welchen Einfluß die lokal applizierten Corticosteroide auf die Histologie der Synovialmembran haben, die im Laufe der Chronischen Polyarthrititis charakteristische Veränderungen erfahren hat.

Die Behandlung der Chronischen Polyarthrititis mit Osmiumsäure führt in vielen Fällen zu guten klinischen Resultaten (HURRI et al., 1963; KAJANDER u. RUOTSI, 1967; VERHAEGHE et al., 1971; BERGMANN et al., 1971; MARTIO et al., 1972; BOUSSINA et al., 1974; LAINE et al., 1974). Während die Wirkungen der Substanz auf das Stratum synoviale von Tieren weitgehend bekannt sind, wurde die Reaktion der menschlichen Synovialmembran auf die injizierte Säure bisher nur an einzelnen Fällen untersucht (s. S.14).

In der vorgelegten Arbeit soll mit Hilfe statistischer Untersuchungen an einem größeren Beobachtungsmaterial die Frage beantwortet werden, wie sich die Synovialmembran von an Chronischer Polyarthrititis erkrankten Patienten unter dem Einfluß von

- A) lokal applizierten Glucocorticoiden und
- B) intraartikulären Osmiuminjektionen verändert.

III. MATERIAL

Meine Untersuchungen stützen sich auf histologische Befunde, die am Zentrum für Rheumapathologie in Mainz anhand des Synovektomiematerials von an Chronischer Polyarthrititis erkrankten Patienten erhoben worden sind.

Aus dem Begleitschreiben zu rheumatologischem Untersuchungsmaterial entnahm ich die Angaben über stattgefundene Gelenkinjektionen, Zeitpunkt dieser Injektionen und Datum der Synovektomie sowie über das Alter der Patienten und die Dauer der Krankheit.

Es gelangten 210 Befunde zur Auswertung, die sich auf vier verschiedene Gruppen verteilen:

Die erste Gruppe umfaßt die Befunde von 85 Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate vor der Synovektomie eine oder mehrere Corticosteroidinjektionen in das operierte Gelenk erhalten hatten.

Die zweite Gruppe bilden die Befunde von 85 Patienten, die im entsprechenden Zeitraum keine Gelenkinjektionen erhalten hatten, sie dienen als Kontrolle zur ersten Gruppe.

Die dritte Gruppe enthält die Beurteilung der Synovialmembranen von 20 Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate vor der Synovektomie eine intraartikuläre Therapie des operierten Gelenkes mit Osmiumsäure erhalten hatten.

Als Kontrolle dazu dienen die Befunde von 20 weiteren, während dieser Zeit nicht injizierten Patienten.

Alle vier Gruppen erhielten in dem erwähnten Zeitraum vor der Operation eine systemische Therapie mit verschiedenen Medikamenten.

Beide Kontrollgruppen wurden nach folgenden Gesichtspunkten zusammengestellt:

1. Die Verteilung der Patienten auf verschiedene Altersklassen (3 bis 10, 11 bis 20, 21 bis 30, 31 bis 40, 41 bis 60 und älter als 60 Jahre) war bei der Kontrollgruppe und der zugehörigen behandelten Gruppe gleich.
2. Die Patienten der Kontrollgruppe und die Patienten der behandelten Gruppe entsprachen sich hinsichtlich der Krankheitsdauer.
3. Das zur Kontrollgruppe gehörende Synovektomiematerial gelangte etwa zu gleichen Zeiten zur Beurteilung wie das Material aus der entsprechenden behandelten Gruppe, um eine Befunderhebung unter den gleichen Voraussetzungen zu gewährleisten.
4. Die Verteilung der Patienten auf verschiedene Nationalitäten war in der Kontrollgruppe und in der behandelten Gruppe gleich. Dies wurde berücksichtigt, um den Einfluß etwaiger Unterschiede in der gleichzeitig erfolgten systemischen medikamentösen Therapie auszuschalten.

Die Kontrollgruppe wurde so zusammengestellt, daß jedem ihr zugehörigen Patienten ein Patient aus der behandelten Gruppe hinsichtlich des Alters, der Krankheitsdauer, der Zeit der histologischen Befundung und der Nationalität entspricht. Damit wurde die Forderung nach Struktur- und Beobachtungsgleichheit zwischen der behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe erfüllt (WALTER, 1975).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 (Steroid- und Kontrollgruppe) 6 Jahre, wobei als Extremwerte 6 Monate und 23 Jahre beobachtet wurden. Das Alter der Patienten lag zwischen 3 und 73 Jahren, im Durchschnitt waren sie 35 Jahre alt. Von den 85 Patienten der Gruppe 1 (Steroidgruppe) hatten 64 Patienten eine, 9 Patienten zwei und 12 Patienten mehr als zwei intraartikuläre

Corticosteroidinjektionen innerhalb der letzten 6 Monate vor der Synovektomie erhalten. Der kürzeste Abstand zwischen der letzten Injektion und der Operation wurde mit 2 Tagen, der längste mit 6 Monaten angegeben, im Mittel lag die letzte Injektion 10 Wochen zurück. Die Krankheitsdauer variierte in den Gruppen 3 und 4 (Osmium- und Kontrollgruppe) zwischen 6 Monaten und 15 Jahren. Sie betrug durchschnittlich 4 Jahre. Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt, wobei der jüngste ein Alter von 12 und der älteste von 61 Jahren erreicht hatte. Die Therapie mit Osmiumsäure lag zur Zeit der Synovektomie im Durchschnitt 17 Wochen zurück, wobei als kürzester Abstand 3 Wochen und als längster 6 Monate beobachtet wurden.

IV. METHODE

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang besteht zwischen der Häufigkeit des Auftretens verschiedener Ausprägungen histologischer Merkmale und den vorangegangenen Glucocorticoid- bzw. Osmiuminjektionen.

Die untersuchten histologischen Merkmale und deren verschiedene Ausprägungen waren:

Stratum synoviale:

- schmal, keine auffällige Zottenbildung
- schmal, Zotten vermehrt
- erheblich verbreitert, ohne auffällige Zottenbildung
- verbreitert, wenige, lang ausgezogene Zotten
- deutlich verbreitert, Zotten deutlich vermehrt und plump

Zwischensubstanz:

- keine Basophilie der Zwischensubstanz
- geringe diffuse Basophilie der Zwischensubstanz

Neutrophile Granulozyten im Stratum synoviale:

- keine Granulozyten
- vereinzelte neutrophile Granulozyten
- zahlreiche neutrophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten im Stratum synoviale:

- keine Granulozyten
- vereinzelte eosinophile Granulozyten
- zahlreiche eosinophile Granulozyten

Lymphozytäre Infiltration der Synovialmembran:

- vereinzelte Lymphozyten
- herdförmige Lymphozyteninfiltrate, diffuse Infiltrate wechselnder Dichte
- follikelartige lymphozytäre Infiltrate, zahlreiche Lymphozyten

Plasmazelluläre Infiltration der Synovialmembran:

- keine Plasmazellen
- wenige Plasmazellen
- mäßige Plasmazellinfiltration
- zahlreiche Plasmazellen

Fibrin an der Oberfläche der Synovialmembran:

- kein Fibrin
- wenig älteres Fibrin, in Organisation befindlich
- größere Massen älteren Fibrins, weitgehend organisiert
- frisches Fibrin

Deckzellen:

- Deckzellschicht einstufig
- Deckzellschicht mehrstufig, Zellen kubisch
- Deckzellschicht mehrstufig, Zellen hochzylindrisch

Fibroblasten des Synovialstromas:

- keine Proliferation der Fibroblasten
- ausgeprägte Fibrose des Synovialstromas
- mäßige Proliferation der Fibroblasten
- deutliche Fibroblastenproliferation, bzw.
"mesenchymoide Transformation"

Siderophagen im Stratum synoviale:

- keine Siderophagen
- vereinzelte Siderophagen

Riesenzellen im Bereich der Deckzellschicht:

- keine Riesenzellen
- vereinzelte Riesenzellen
- zahlreiche Riesenzellen

Blutgefäße des Synovialstromas:

- nicht vermehrt
- vermehrt

Morphologie der synovialen Blutgefäße:

- Blutgefäße unauffällig
- einige Blutgefäße zeigen eine Intimaproliferation
- Blutgefäße sind sklerosiert

Wegen der geringeren Zahl der Fälle in den Gruppen 3 und 4 (Osmium- und Kontrollgruppe) wurden verschiedene Merkmalsausprägungen wie folgt zusammengefaßt:

Stratum synoviale:

- schmal, Zotten vermehrt
- verbreitert, wenige, lang ausgezogene Zotten
- deutlich verbreitert, Zotten deutlich vermehrt und plump

Neutrophile Granulozyten:

- keine, bzw. vereinzelte neutrophile Granulozyten
- zahlreiche neutrophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten:

- keine, bzw. vereinzelte eosinophile Granulozyten
- zahlreiche eosinophile Granulozyten

Plasmazellen:

- mäßige Infiltration mit Plasmazellen
- starke plasmazelluläre Infiltration

Lymphozyten:

- keine bis wenige Lymphozyten
- Lymphozyten in wechselnder Dichte bis zahlreich

Jedes Merkmal wurde einzeln untersucht. Dazu wurde für jede der vier Gruppen getrennt bestimmt, mit welcher Häufigkeit die verschiedenen Ausprägungen eines Merkmals in der jeweiligen Gruppe auftreten. Die Verteilung der ermittelten Häufigkeiten in der Gruppe 1 (Glucocorticoidgruppe) wurde mit der Häufigkeitsverteilung in der

Gruppe 2 (Kontrollgruppe) verglichen. Ebenso wurden die Häufigkeitsverteilungen der Gruppen 3 und 4 (Osmium- und Kontrollgruppe) miteinander verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgte bei den Gruppen 1 und 2 mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, der zur statistischen Sicherung der Unterschiede von Häufigkeitsverteilungen dient (SACHS, 1968). Wegen der geringeren Fallzahl wurde bei den Gruppen 3 und 4 die statistische Signifikanz anhand des exakten Tests von Fisher geprüft (SACHS, 1968).

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch auffällig, bei $p \leq 0,01$ als statistisch signifikant bezeichnet.

V. ERGEBNISSE

A. Der Einfluß von lokal applizierten Corticosteroiden auf die Histologie der Synovialmembran bei Chronischer Polyarthrititis

1. Das Verhalten des Stratum synoviale bei der Patienten-
gruppe, die intraartikuläre Corticosteroidinjektionen
erhalten hat, und der zugehörigen Kontrollgruppe:

G 1	G 2	
4,7%	9,4%	Stratum synoviale schmal, keine auffällige Zottenbildung
14,1%	45,9%	Stratum synoviale schmal, Zotten vermehrt
10,6%	9,4%	Stratum synoviale erheblich verbreitert, ohne auffällige Zottenbildung
15,3%	3,5%	Stratum synoviale verbreitert, wenige, lang ausgezogene Zotten
55,3%	31,8%	Stratum synoviale deutlich verbreitert, Zotten deutlich vermehrt und plump
100%	100%	

Die Tabelle zeigt die prozentuale Verteilung der verschiedenen Grade der Synovialmembranverbreiterung auf die Gruppen G 1 (Corticosteroidgruppe) und G 2 (Kontrollgruppe).

Das Stratum synoviale ist bei den behandelten Patienten stärker verbreitert, und die Synovialzotten sind stärker vermehrt als bei der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

2. Der Einfluß von intraartikulären Corticosteroid-injektionen auf die Zwischensubstanz des Synovialstromas:

G 1	G 2	
94,1%	80,0%	keine Basophilie der Zwischensubstanz
5,9%	20,0%	geringe diffuse Basophilie
100%	100%	

Die Tabelle zeigt die relative Häufigkeit des Auftretens einer diffusen Basophilie der Zwischensubstanz in den Gruppen G 1 (Corticosteroidgruppe) und G 2 (Kontrollgruppe).

In der Kontrollgruppe weisen 20% der Patienten eine diffuse Basophilie des Synovialstromas auf, während sich eine Basophilie nur bei 5,9% der behandelten Patienten findet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

3. Die Infiltration des Stratum synoviale mit neutrophilen Granulozyten nach Corticosteroidinjektionen:

G 1	G 2	
47,1%	62,4%	keine Granulozyten
34,1%	33,0%	vereinzelte neutrophile Granulozyten
18,8%	4,6%	zahlreiche neutrophile Granulozyten
100%	100%	

Die Tabelle gibt die Häufigkeit des Auftretens von neutrophilen Granulozyten in der Synovialmembran in den Gruppen G 1 (Corticosteroidgruppe) und G 2 (Kontrollgruppe) an.

In der Gruppe der mit intraartikulären Steroidinjektionen behandelten Patienten werden deutlich häufiger zahlreiche neutrophile Granulozyten beobachtet (in 18,8% der Fälle) als in der Kontrollgruppe (in 4,6% der Fälle). Dieser Unterschied ist statistisch auffällig ($p < 0,05$). Er verfehlt nur knapp die Signifikanzgrenze ($p = 0,01$).

4. Der Einfluß von Corticosteroidinjektionen auf die plasmazelluläre Infiltration der Synovialmembran:

G 1	G 2	
16,5%	8,2%	keine Plasmazellen
21,2%	21,2%	wenige Plasmazellen
23,5%	40,0%	mäßige Plasmazellinfiltration
38,8%	30,6%	zahlreiche Plasmazellen
100%	100%	

In der Tabelle ist die Infiltration des Stratum synoviale mit Plasmazellen in den Gruppen G 1 und G 2 dargestellt.

Die mit Steroidinjektionen behandelten Patienten (G 1) zeigen eine insgesamt geringere Infiltration der Synovialmembran mit Plasmazellen als die Patienten der Kontrollgruppe (G 2). Der Unterschied ist jedoch weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

5. Der Einfluß der lokalen Corticosteroidtherapie auf die lymphozytäre Infiltration des Stratum synoviale:

G 1	G 2	
41,2%	43,4%	vereinzelte Lymphozyten
50,6%	53,0%	herdförmige Lymphozyteninfiltrate, diffuse Infiltrate wechselnder Dichte
8,2%	3,6%	follikelartige Lymphozytäre Infiltrate, zahlreiche Lymphozyten
100%	100%	

Die Tabelle zeigt das Ausmaß der lymphozytären Infiltration in der mit Corticosteroidinjektionen behandelten Gruppe (G 1) und der nicht behandelten Gruppe (G 2).

Aus ihr geht hervor, daß beide Gruppen eine annähernd gleich starke lymphozytäre Infiltration des Stratum synoviale aufweisen.

6. Der Effekt der intraartikulären Corticosteroidtherapie auf die Fibrinexsudation im Stratum synoviale:

G 1	G 2	
11,8%	14,1%	kein Fibrin
25,9%	24,7%	wenig älteres Fibrin, in Organisation befindlich
51,8%	40,0%	größere Massen älteren Fibrins, weitgehend organisiert
10,5%	21,2%	frisches Fibrin
100%	100%	

In der Tabelle ist die prozentuale Verteilung der verschiedenen Ausprägungen des Merkmals Fibrin in den Gruppen G 1 und G 2 aufgetragen.

Man sieht, daß in der unbehandelten Gruppe G 2 doppelt so häufig (21,2%) frisches Fibrin beobachtet wird wie in der mit Steroidinjektionen therapierten Gruppe G 1 (10,5%). Dafür ist der Anteil an älterem, bereits organisiertem Fibrin in der behandelten Gruppe größer (51,8%) als in der Kontrollgruppe (40,0%). Das Ergebnis ist weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

7. Der Einfluß von lokal applizierten Cortisonderivaten auf die Deckzellproliferation im Stratum synoviale:

G 1	G 2	
14,2%	14,2%	Deckzellschicht einstufig
60,0%	54,0%	Deckzellschicht mehrstufig, Zellen kubisch
25,8%	31,8%	Deckzellschicht mehrstufig, Zellen hochzylindrisch
100%	100%	

Die Tabelle gibt die Verteilung der verschiedenen Stadien der Deckzellproliferation in der mit Corticosteroidinjektionen behandelten Gruppe (G 1) und der Kontrollgruppe (G 2) an.

Aus ihr geht hervor, daß die Deckzellen in der Kontrollgruppe etwas stärker proliferieren als in der behandelten Gruppe. Der Unterschied ist jedoch sehr gering und statistisch weder auffällig noch signifikant.

8. Der Einfluß der intraartikulären Corticosteroidtherapie auf die Fibroblastenproliferation im Stratum synoviale:

G 1	G 2	
11,8%	7,0%	keine Proliferation der Fibroblasten
10,6%	9,4%	ausgeprägte Fibrose des Synovialstromas
45,9%	56,5%	mäßige Proliferation der Fibroblasten
31,7%	27,1%	deutliche Proliferation der Fibroblasten
100%	100%	

Die Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ausprägungen der Fibroblastenproliferation in der Gruppe mit intraartikulären Corticosteroidtherapie (G 1) und der Kontrollgruppe (G 2).

Die Proliferation der Bindegewebszellen des Synovialstromas ist bei den behandelten Patienten insgesamt schwächer als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist aber ausgesprochen klein und statistisch nicht signifikant. Auch eine Fibrose des Synovialstromas wird bei den behandelten Patienten nicht häufiger angetroffen als in der Kontrollgruppe.

9. Zusammenhang zwischen dem Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Stratum synoviale und den vorangegangenen Corticosteroidinjektionen:

G 1	G 2	
80,0%	82,4%	keine Granulozyten
8,2%	10,6%	vereinzelte eosinophile Granulozyten
11,8%	7,0%	zahlreiche eosinophile Granulozyten
100%	100%	

In der Tabelle ist die Häufigkeit des Auftretens von eosinophilen Granulozyten im Stratum synoviale in der behandelten Gruppe (G 1) und der Kontrollgruppe (G 2) dargestellt.

Es ergibt sich weder ein statistisch auffälliger noch ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von eosinophilen Granulozyten zwischen beiden Gruppen.

10. Siderophagen im Stratum synoviale nach intraartikulären Corticosteroidinjektionen:

G 1	G 2	
77,6%	83,5%	keine Siderophagen
22,4%	16,5%	vereinzelte Siderophagen
100%	100%	

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Siderophagen im Stratum synoviale in der Gruppe mit erhaltener Steroidtherapie (G 1) und in der Kontrollgruppe (G 2).

In der Gruppe der behandelten Patienten werden etwas häufiger vereinzelte Siderophagen beobachtet als in der Kontrollgruppe. Diese Differenz ist weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

11. Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Riesenzellen im Bereich der Deckzellschicht und den vorangegangenen Corticosteroidinjektionen:

G 1	G 2	
78,8%	80,0%	keine Riesenzellen
16,5%	14,1%	vereinzelte Riesenzellen
4,7%	5,9%	zahlreiche Riesenzellen
100%	100%	

In der Tabelle ist die Häufigkeit dargestellt, mit der synoviale Riesenzellen in den Gruppen G 1 und G 2 beschrieben werden.

Man sieht, daß zwischen der mit intraartikulären Steroidinjektionen behandelten Patientengruppe (G 1) und der Kontrollgruppe (G 2) kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von synovialen Riesenzellen besteht.

12. Der Einfluß von lokal applizierten Glucocorticoiden auf die Zahl der Blutgefäße im Stratum synoviale:

G 1	G 2	
23,5%	17,6%	Blutgefäße nicht vermehrt
76,5%	82,4%	Blutgefäße vermehrt
100%	100%	

Die Tabelle zeigt das Verhalten der Blutgefäße in den Gruppen G 1 und G 2.

Aus ihr geht hervor, daß in der mit Steroidinjektionen therapierten Gruppe (G 1) eine etwas geringere Neigung zur Neubildung von Blutgefäßen besteht als in der Kontrollgruppe (G 2). Der Unterschied ist jedoch weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

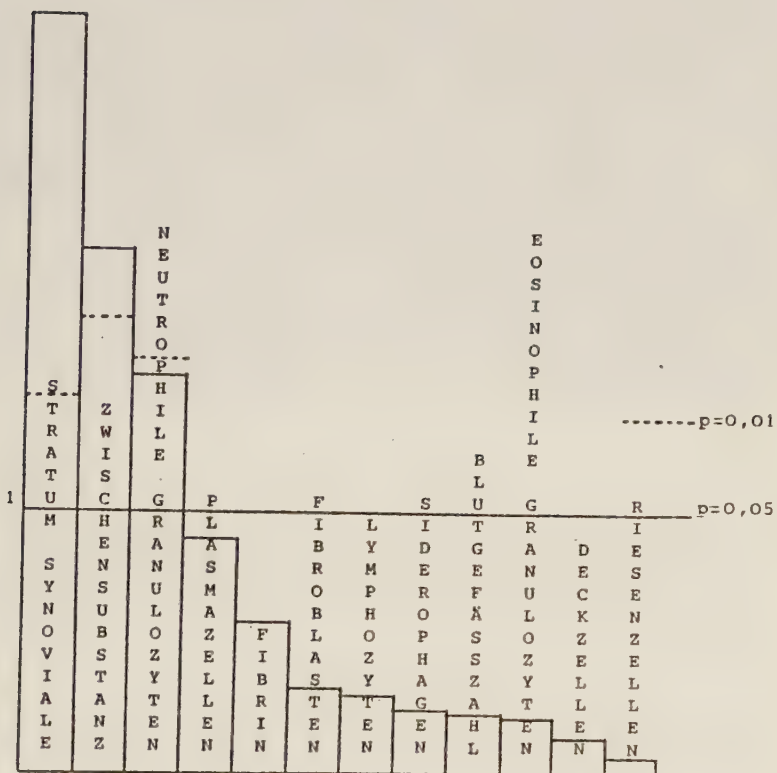
13. Das Auftreten von Intimaproliferation und Sklerose der synovialen Blutgefäße in den Gruppen G 1 und G 2:

G 1	G 2	
94,1%	98,8%	Blutgefäße sind unauffällig
3,5%	1,2%	Einige Blutgefäße zeigen eine Intimaproliferation.
2,4%	0%	Blutgefäße sind sklerosiert
100%	100%	

Die Tabelle zeigt die prozentuale Häufigkeit von Intimaproliferation und Sklerose der synovialen Blutgefäße in den Gruppen G 1 und G 2.

In der mit Corticosteroiden behandelten Gruppe (G 1) zeigt sich in 3,5% der Fälle eine Proliferation der Gefäßintima, in der nicht behandelten Gruppe (G 2) nur in 1,2% der Fälle. Eine Gefäßsklerose wird in der therapierten Gruppe mit einer Häufigkeit von 2,4% beobachtet, in der Kontrollgruppe tritt sie nicht auf. Wegen der kleinen Beobachtungszahlen kann das Ergebnis statistisch nicht gesichert werden.

Einfluß der intraartikulären Corticoidtherapie auf das Stratum synoviale



Die Darstellung zeigt die beobachteten Unterschiede zwischen der mit Corticosteroidinjektionen behandelten Patientengruppe und deren Kontrollgruppe für die einzelnen histologischen Merkmale in der Reihenfolge ihrer statistischen Signifikanz. Auf der Ordinate wurde der Quotient aus dem ermittelten Wert für Chi-Quadrat und dem Tabellenwert für $p=0,05$ aufgetragen.

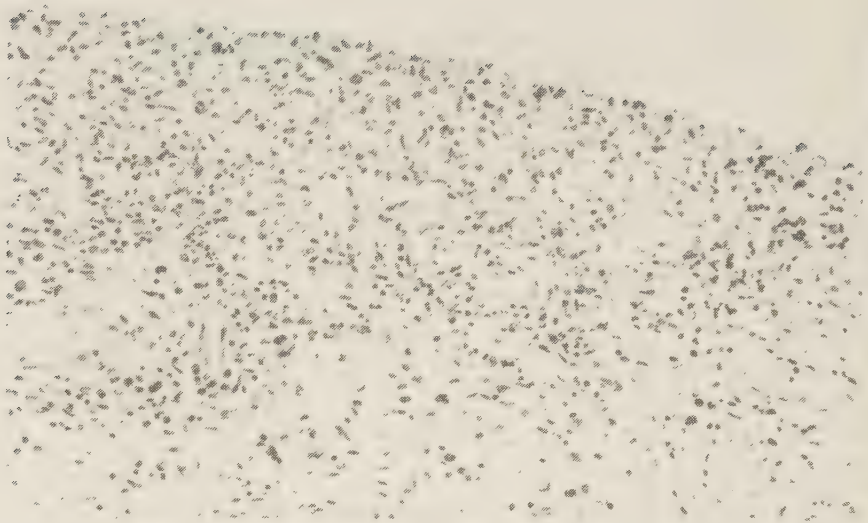


Abb. 1

Synovialmembran des rechten Knies eines 13-jährigen Patienten mit Chronischer Polyarthritits. Das Gelenk war zweimal innerhalb der letzten 6 Monate vor der Synovektomie mit intraartikulären Corticosteroidinjektionen behandelt worden:

Die Deckzellschicht ist niedrig und unregelmäßig. Das Synovialstroma ist aufgelockert und zeigt nur eine geringfügige Proliferation der ortsständigen Bindegewebszellen. Dazwischen liegen Gruppen aus Granulozyten. Man sieht weiterhin ganz vereinzelt Lymphozyten und am unteren Bildrand vereinzelt Plasmazellen.

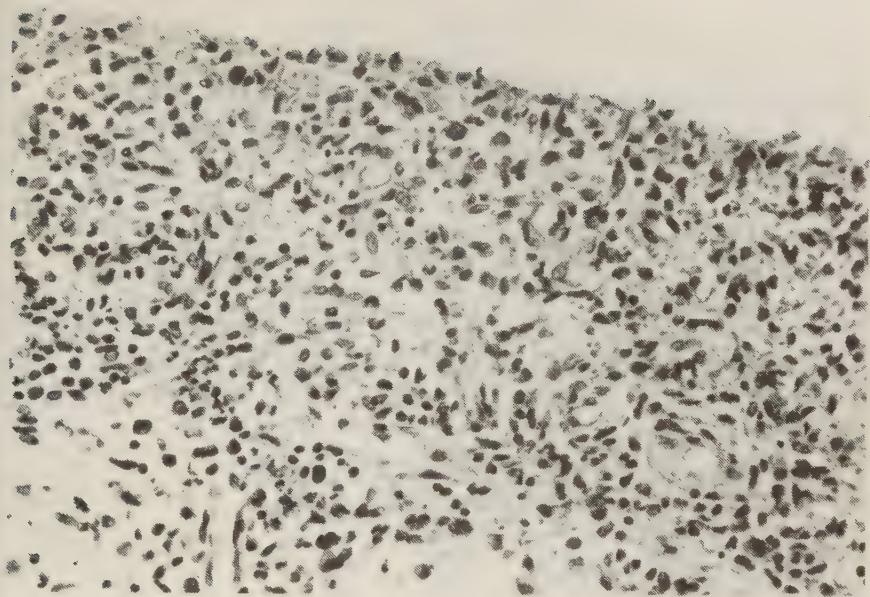


Abb. 2

Detail aus Abbildung 1. Man erkennt in der
mittleren und tieferen Schicht Gruppen aus
Granulozyten und dazwischen vereinzelte Plasmazellen.

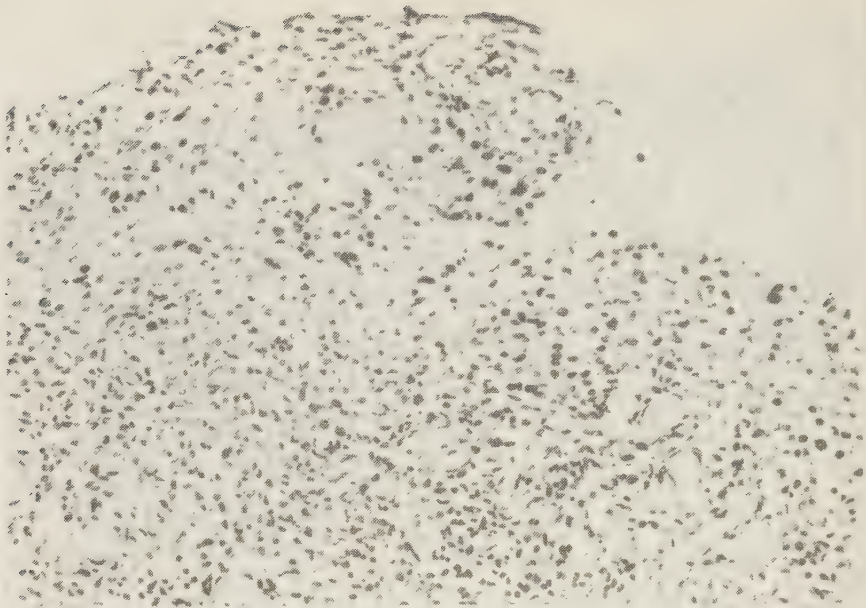


Abb. 3

Ausschnitt aus der Kniegelenkssynovialis eines 12-jährigen Jungen mit Chronischer Polyarthritits. Der Patient hatte innerhalb der letzten 6 Monate vor der Synovektomie intraartikuläre Glucocorticoid-injektionen erhalten:

Die Deckzellschicht ist relativ flach. Das Synovialstroma zeigt eine geringfügige Reaktion. In der Nachbarschaft kleiner, tiefer gelegener Venen finden sich Gruppen aus Granulozyten, dazwischen Lymphozyten und Plasmazellen in mittlerer Zahl.

B. Der Einfluß der intraartikulären Osmiumtherapie auf die Histologie der Synovialmembran bei Chronischer Polyarthritits

1. Das Verhalten des Stratum synoviale in der mit Osmiumsäure therapierten Gruppe und der Kontrollgruppe:

G 3	G 4	
5	11	Stratum synoviale schmal, Zotten vermehrt
5	1	Stratum synoviale verbreitert, wenige, lang ausgezogene Zotten
10	8	Stratum synoviale deutlich verbreitert, Zotten deutlich vermehrt und plump
20	20	

Die Tabelle enthält die absoluten Häufigkeiten, mit der die verschiedenen Grade der Synovialmembranhypertrophie in den Gruppen G 3 und G 4 auftreten.

Es zeigt sich, daß in der behandelten Gruppe G 3 mehr Patienten (15) eine Verbreiterung der Synovialmembran aufweisen als in der Kontrollgruppe G 4 (9). Der Unterschied ist jedoch weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

2. Der Einfluß der Osmiumtherapie auf die lymphozytäre Infiltration des Stratum synoviale:

G 3	G 4	
13	8	keine bis wenige Lymphozyten
7	12	lymphozytäre Infiltrate wechselnder Dichte bis zahlreiche Lymphozyten
20	20	

Die Tabelle zeigt die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Ausprägungen der lymphozytären Infiltration in den Gruppen G 3 und G 4.

Bei 13 der mit Osmiumsäure therapierten Patienten (G 3) werden nur wenige Lymphozyten im Stratum synoviale beobachtet, während dies bei 8 Patienten der Kontrollgruppe (G 4) der Fall ist. Lymphozyten in wechselnder Dichte und zahlreiche Lymphozyten weisen 12 der nicht behandelten Patienten und nur 7 der behandelten Patienten auf. Das Ergebnis ist jedoch weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

3. Der Einfluß von Osmiumsäureinjektionen auf die Infiltration des Stratum synoviale mit Plasmazellen:

G 3	G 4	
14	17	mäßige Infiltration mit Plasmazellen
6	3	starke Infiltration mit Plasmazellen
20	20	

Aus der Tabelle ist das Ausmaß der plasmazellulären Infiltration der Synovialmembran in den Gruppen G 3 und G 4 abzulesen.

Sie zeigt, daß eine starke plasmazelluläre Infiltration des Stratum synoviale in der behandelten Gruppe (G 3) häufiger auftritt als in der Kontrollgruppe (G 4). Das Ergebnis ist weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

4. Der Einfluß von Osmiumsäureinjektionen auf die Fibroblastenproliferation im Stratum synoviale:

G 3	G 4	
4	5	keine Proliferation der Fibroblasten
4	1	ausgeprägte Fibrose des Synovialstromas
7	10	mäßige Proliferation der Fibroblasten
5	4	deutliche Proliferation der Fibroblasten
20	20	

Die Tabelle zeigt die Verteilung der verschiedenen Erscheinungsformen der Fibroblastenproliferation in der mit Osmiumsäure behandelten Gruppe (G 3) und der Kontrollgruppe (G 4).

Das häufigere Auftreten einer mäßigen Bindegewebsproliferation bei der Kontrollgruppe steht dem häufigeren Vorkommen einer Fibrose in der behandelten Gruppe gegenüber. Eine deutliche Fibroblastenproliferation sowie ein lockeres, zellarmes Bindegewebe kommen in beiden Gruppen annähernd gleich oft zur Beobachtung. Die etwas stärkere Neigung der behandelten Gruppe zur Fibrosierung ist weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

5. Der Einfluß der intraartikulären Therapie mit Osmium-
säure auf die Fibrinexsudation im Stratum synoviale:

G 3	G 4	
3	4	kein Fibrin
5	5	wenig älteres Fibrin, in Organisation befindlich
8	8	größere Massen älteren Fibrins, weitgehend organisiert
4	3	frisches Fibrin
20	20	

Die Tabelle zeigt die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Ausprägungen der Fibrinexsudation in den Gruppen G 3 und G 4 an.

Man erkennt, daß zwischen der mit Osmiumsäure behandelten Gruppe (G 3) und der Kontrollgruppe (G 4) kein Unterschied hinsichtlich der Fibrinexsudation besteht.

6. Die Wirkung von lokal applizierter Osmiumsäure auf die Proliferation der synovialen Deckzellen:

G 3	G 4	
3	1	Deckzellschicht einstufig
10	13	Deckzellschicht mehrstufig, Zellen kubisch
7	6	Deckzellschicht mehrstufig, Zellen hochzylindrisch
20	20	

In der Tabelle ist die Verteilung der Patienten der Gruppen G 3 und G 4 auf die verschiedenen Grade der Deckzellproliferation dargestellt.

Es zeigt sich, daß zwischen der behandelten Gruppe (G 3) und der Kontrollgruppe (G 4) kein bedeutender Unterschied im Ausmaß der Proliferation synovialer Deckzellen besteht.

7. Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Siderophagen im Stratum synoviale und den vorangegangenen intraartikulären Injektionen mit Osmiumsäure:

G 3	G 4	
11	14	keine Siderophagen
9	6	vereinzelte, bzw. zahlreiche Siderophagen
20	20	

Die Tabelle zeigt die absolute Häufigkeit des Auftretens von Siderophagen in der Synovialmembran in den Gruppen G 3 und G 4.

In der mit Osmiumsäure behandelten Gruppe (G 3) werden etwas häufiger Siderophagen beobachtet als in der Kontrollgruppe (G 4). Der Unterschied ist statistisch weder auffällig noch signifikant.

8. Infiltration des Stratum synoviale mit neutrophilen Granulozyten nach intraartikulärer Osmiumtherapie:

G 3	G 4	
17	19	keine neutrophilen Granulozyten, bzw. vereinzelte neutrophile Granulozyten
3	1	zahlreiche neutrophile Granulozyten
20	20	

Die Tabelle gibt die absolute Häufigkeit des Auftretens von neutrophilen Granulozyten in der Synovialmembran in den Gruppen G. 3 und G 4 an.

Aus der Tabelle geht hervor, daß zahlreiche neutrophile Granulozyten in der behandelten Gruppe (G 3) etwas häufiger - bei 3 Patienten - auftreten als in der Kontrollgruppe (G 4), wo nur 1 Patient eine starke granulozytäre Infiltration zeigt. Der Unterschied ist weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

9. Eosinophile Granulozyten im Stratum synoviale nach Osmiumsäureinjektionen:

G 3	G 4	
19	19	keine eosinophilen Granulozyten, bzw. vereinzelte eosinophile Granulozyten
1	1	zahlreiche eosinophile Granulozyten
20	20	

Die Tabelle stellt die Infiltration des Stratum synoviale mit eosinophilen Granulozyten in den Gruppen G 3 und G 4 dar.

Man sieht, daß zwischen den behandelten Patienten (G 3) und der Kontrollgruppe (G 4) kein Unterschied in der Infiltration der Synovialmembran mit eosinophilen Granulozyten besteht.

10. Basophilie der Zwischensubstanz des Stratum synoviale
nach Osmiumtherapie:

G 3	G 4	
18	19	keine Basophilie der Zwischensubstanz
2	1	geringe diffuse Basophilie
20	20	

Die Tabelle zeigt das färberische Verhalten der
Grundsubstanz in der Osmium- (G 3) und der Kontroll-
gruppe (G 4).

Aus ihr geht hervor, daß hinsichtlich des Auftretens
einer Basophilie der Zwischensubstanz zwischen der
nicht behandelten und der behandelten Gruppe kein
bedeutender Unterschied besteht.

11. Zusammenhang zwischen der intraartikulären Osmiumtherapie und dem Auftreten von synovialen Riesenzellen:

G 3	G 4	
15	11	keine Riesenzellen
5	9	vereinzelte Riesenzellen
20	20	

Die Tabelle gibt die Häufigkeit von Riesenzellen in den Gruppen G 3 (Osmiumgruppe) und G 4 (Kontrollgruppe) an.

In der nicht behandelten Gruppe finden sich öfter (in 9 Fällen) synoviale Riesenzellen als in der behandelten Gruppe (in 5 Fällen). Der Unterschied ist jedoch weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

12. Der Einfluß von lokal applizierter Osmiumsäure auf die Zahl der Blutgefäße im Stratum synoviale:

G 3	G 4	
5	2	Blutgefäße sind nicht vermehrt
15	18	Blutgefäße sind vermehrt
20	20	

Die Tabelle zeigt das Verhalten der Blutgefäße in den Gruppen G 3 und G 4.

Bei 18 der nicht behandelten Patienten (G 4) wird eine Vermehrung der synovialen Gefäße beobachtet, jedoch nur bei 15 der Patienten, die sich einer Osmiumtherapie unterzogen hatten (G 3). Dieser geringe Unterschied ist weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant.

13. Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Proliferation der Gefäßintima und den vorangegangenen Osmiuminjektionen:

G 3	G 4	
17	20	Blutgefäße sind morphologisch unauffällig
3	0	Einige Blutgefäße zeigen eine Proliferation der Gefäßintima
20	20	

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit des Auftretens einer Proliferation der Gefäßintima in der Osmiumgruppe (G 3) und der Kontrollgruppe (G 4).

Eine Intimaproliferation weisen 3 der behandelten Patienten auf, während sie in der Kontrollgruppe nicht beobachtet wird. Wegen der geringen Beobachtungszahlen kann das Ergebnis statistisch nicht gesichert werden.

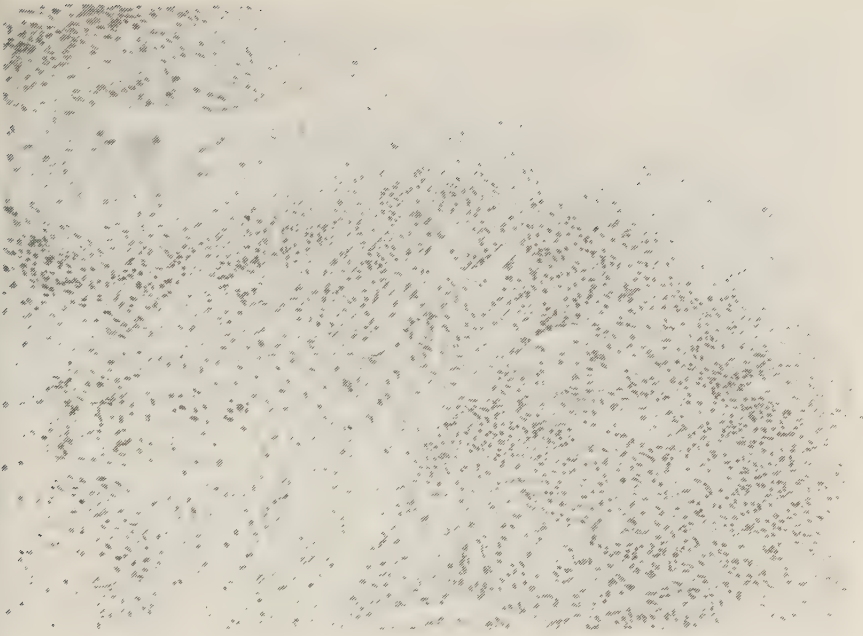


Abb. 4

Stratum synoviale des rechten Kniegelenkes einer 34-jährigen Frau mit Chronischer Polyarthrititis. Die Patientin hatte einen Monat vor der Synovektomie eine intraartikuläre Therapie des Gelenkes mit Osmiumsäure erhalten:

Die Deckzellschicht ist leicht verbreitert, die Zellen wirken etwas blasig. Darunter findet sich ein Streifen, welcher Granulozyten in größerer Zahl enthält. Zur Tiefe hin eine geringfügige Reaktion der ortsständigen Bindegewebszellen, vereinzelte Lymphozyten, wenige Plasmazellen.

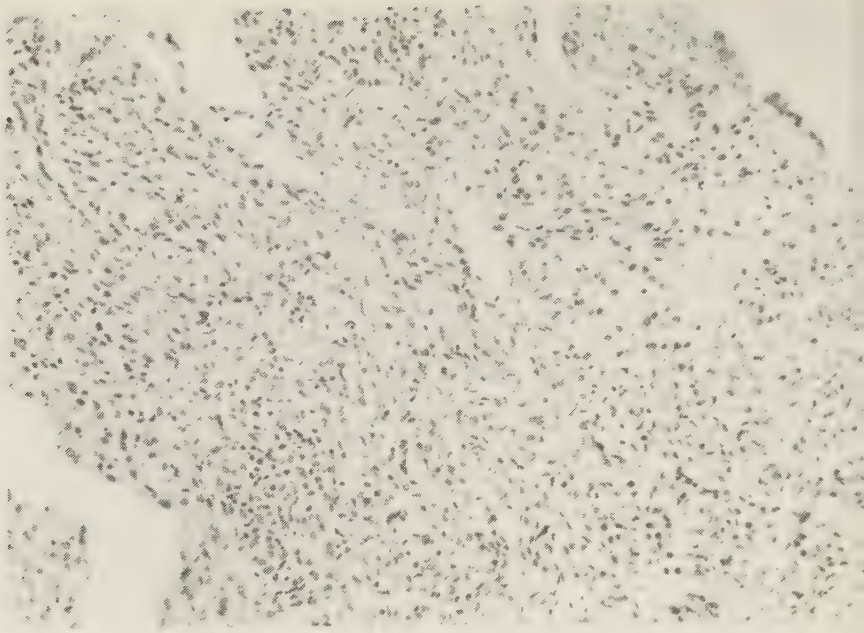


Abb. 5

Die gleiche Patientin wie Abb. 4:

Starke Reaktion der ortsständigen Bindegewebszellen,
Neubildung von Blutgefäßen, dazwischen Granulozyten
und Lymphozyten.

VI. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden die histologischen Merkmale der Synovialmembranen von Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate vor der Synovektomie eine intraartikuläre Corticosteroid- bzw. Osmiumtherapie erhalten hatten, mit der Histologie des Stratum synoviale von nicht mit Gelenkinjektionen behandelten Patienten verglichen.

Im folgenden sollen zunächst die histologischen Merkmale nach intraartikulärer Steroidtherapie besprochen werden.

Die mit Glucocorticoidinjektionen behandelten Patienten zeigten im Vergleich mit den Patienten der Kontrollgruppe sowohl eine stärkere Verbreiterung des Stratum synoviale als auch eine stärkere Vermehrung der Synovialzotten. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,01$). Er kann offensichtlich nicht auf die Gelenkinjektionen zurückgeführt werden. Vielmehr zeigt er an, daß bei diesen Patienten der Krankheitsprozeß insgesamt progredienter verlaufen ist als in der Vergleichsgruppe und aktive Schübe häufiger aufgetreten sind.

Nach der Injektion von Glucocorticoiden zeigte sich eine im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Basophilie der Zwischensubstanz. Dieser Befund war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Die Basophilie der Zwischensubstanz beruht auf dem Vorhandensein von sauren Mukopolysacchariden (LETTERER, 1959; HANDBUCH DER HISTOCHEMIE, 1964). Diese gehen im ruhenden Bindegewebe Proteinbindungen ein, wodurch ihre reaktiven Gruppen, welche die Basophilie bedingen, blockiert werden. Eine Basophilie der Zwischensubstanz wird immer dann beobachtet, wenn ein Überschuß an freien Mukopolysacchariden vorhanden ist. Dies tritt sowohl als Folge einer gesteigerten

Synthese als auch nach Einwirkung proteolytischer Enzyme auf (LETTERER, 1959; HANDBUCH DER HISTOCHEMIE, 1964). Bei der Chronischen Polyarthrit ist der Bindegewebsstoffwechsel gestört. Es kommt einerseits zu einer vermehrten Neubildung von sauren Mukopolysacchariden (LINDNER, 1968; DELBRÜCK, 1975; JUNGE-HÜLSING u. WAGNER, 1971; LINDNER, 1972), andererseits über die Einwirkung lysosomaler Enzyme zu einem verstärkten Abbau der Mukopolysaccharid-Proteinkomplexe (LINDNER, 1972). Die Glucocorticoide führen neben einer allgemeinen Hemmung des Bindegewebsstoffwechsels auch zu einer Verminderung der Mukopolysaccharidsynthese (LAYTON, 1951; ASBOE-HANSEN, 1961; TSURUFUJI et al., 1974; JUNGE-HÜLSING u. WAGNER, 1971; WEISSMANN u. THOMAS, 1964; LORENZEN, 1969). Außerdem beeinflussen sie die Freisetzung lysosomaler Enzyme (WEISSMANN u. THOMAS, 1964; LEWIS u. DAY, 1972; THOMPSON u. LIPPMAN, 1974) und können so den Abbau der Proteoglykane hemmen. Der statistisch signifikante Unterschied in der Basophilie der Grundsubstanz zwischen der behandelten und der nicht behandelten Gruppe kann durch diese Steroidwirkungen erklärt werden. Er spricht dafür, daß in den Gelenkraum applizierte Glucocorticoide den bei der Chronischen Polyarthrit gesteigerten Stoffwechsel der sauren Mukopolysaccharide hemmen können.

Der Befund von zahlreichen neutrophilen Granulozyten gehört, wie auf S. 5 bereits beschrieben, nicht zum Bild der Synovialmembran bei Chronischer Polyarthrit. Nach Beobachtungen von FASSBENDER (1975) treten sie jedoch nach Gelenkinjektionen und Gelenkpunktionen häufiger auf.

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben einen statistisch auffälligen Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen dem Auftreten von zahlreichen neutrophilen Granulozyten im Stratum

synoviale und den vorangegangenen intraartikulären Corticosteroidinjektionen. Der zeitliche Abstand zwischen Gelenkinjektion und Synovektomie betrug bei der Hälfte der Fälle, die zahlreiche Granulozyten aufwiesen, weniger als vier Wochen, während er bei drei Patienten sechs Monate betrug. Läßt man diesen Extremwert außer Betracht, so ergibt sich ein durchschnittlicher Zeitraum von sechs Wochen zwischen letzter Injektion und Synovektomie. Aus dem ermittelten Zusammenhang zwischen intraartikulärer Therapie und dem Auftreten von Granulozyten im Stratum synoviale kann geschlossen werden, daß es als Folge der Gelenkinjektionen bei einem Teil der Patienten zu einer entzündlichen Reaktion der Synovialmembran kommt.

Einige Autoren haben über eine Verstärkung der Gelenkentzündung nach Corticosteroidinjektionen berichtet, die als "Postinjection flare" bezeichnet wird, von Gelenkschwellung, lokaler Wärme und Schmerz begleitet ist und höchstens drei Tage lang anhält. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 2% auf (BROWN et al., 1953; HOLLANDER, 1961; ENGLER, 1969). Bereits 1964 haben McCARTY und HOGAN im Experiment festgestellt, daß intraartikulär verabreichte Glucocorticoidkristall-suspensionen in vielen Fällen von einer leukozytenreichen Exsudation gefolgt wurden, während sich klinisch, wenn überhaupt, nur leichte Entzündungszeichen zeigten. Sie schlossen daraus, daß lokal applizierte Steroidkristalle eine Synovitis auslösen können (McCARTY u. HOGAN, 1964). Auch KAHN et al., (1970) diskutieren die Möglichkeit einer durch Corticosteroidkristalle induzierten Gelenkentzündung. Sie untersuchten die Synovialflüssigkeit nach lokaler Applikation von Glucocorticoidkristallen und fanden diese sowohl extrazellulär als auch intrazellulär in neutrophilen Granulozyten und Deckzellen. Sie konnten Cortisonderivate in Gelenken nachweisen, die vor länger als einem Monat injiziert worden waren.

Im vorliegenden Untersuchungsmaterial wurden zahlreiche neutrophile Granulozyten nach lokaler Applikation sowohl von Kristallsuspensionen als auch von löslichen Cortisonpräparaten beobachtet. Neben einer durch Glucocorticoidkristalle ausgelösten Gewebsschädigung müssen daher auch andere Ursachen, wie z.B. eine Infektion, für die nach intraartikulären Steroidinjektionen auftretende Entzündung der Synovialmembran angenommen werden.

Zwischen dem Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Stratum synoviale und der erfolgten intraartikulären Steroidtherapie bestand kein Zusammenhang.

Zu den Wirkungen der Cortisonderivate gehört eine Verminderung der Lymphozyten und Plasmazellen in den Körpergeweben (COPE, 1965; FAVOUR, 1961; WEISSBECKER, 1958).

Der Vergleich zwischen der mit intraartikulären Glucocorticoidinjektionen behandelten Patientengruppe und der Kontrollgruppe ergab jedoch weder einen statistisch signifikanten noch statistisch auffälligen Unterschied in der Infiltration des Stratum synoviale mit Lymphozyten und Plasmazellen. Zwar fanden sich in der behandelten Gruppe insgesamt etwas weniger Plasmazellen als in der Vergleichsgruppe, doch konnte der Unterschied statistisch nicht gesichert werden. Ein Einfluß auf die lymphozytäre Infiltration konnte nach der durchschnittlich zehn Wochen zurückliegenden lokalen Steroidtherapie nicht nachgewiesen werden. Um auszuschließen, daß der fehlende Behandlungseffekt auf die Immunozyten durch dieses therapiefreie Intervall bedingt sein könnte, wurde das Synovektomiematerial der 20 Patienten, deren letzte Injektion zum Zeitpunkt der Operation nicht länger als zwei Wochen zurücklag, gesondert untersucht. Dabei ergab sich eine gleiche prozentuale Verteilung dieser Patienten auf die verschie-

denen Grade der lymphozytären und plasmazellulären Infiltration wie in der gesamten Gruppe der mit Glucocorticoiden behandelten Patienten. Somit kann aus dem vorliegenden Beobachtungsmaterial geschlossen werden, daß die Gelenkinjektionen mit Cortisonderivaten zumindest in der üblichen Dosierung die Infiltration des Stratum synoviale mit Lymphozyten und Plasmazellen nicht herabsetzen.

HENCH et al. (1950) beobachteten dagegen eine Verminderung der Lymphozyten und Plasmazellen im Synovialgewebe einiger Patienten, welches im Anschluß an eine systemische Langzeittherapie mit hohen Cortisondosen durch Biopsie gewonnen worden war. Es ist zu vermuten, daß diese Reduktion der Immunozyten auf die Langzeittherapie mit weit über der Cushing-Schwellendosis liegenden Cortisonmengen zurückgeführt werden kann, die man heute wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht mehr praktiziert. Auch die von DAVIS (1971) im Anschluß an eine Steroidtherapie beobachtete Verminderung der Lymphozytenzahl bei einer experimentell ausgelösten Arthritis des Kaninchens kann wahrscheinlich auf die hohe Dosierung des Medikamentes zurückgeführt werden.

Bei der Chronischen Polyarthrititis kommt es als Folge einer gesteigerten Kapillarpermeabilität zur Ablagerung von Fibrin auf die Deckzelloberfläche (s. S.4). Zu den bekannten Wirkungen der Glucocorticoide gehört, wie auf S. 10 ausgeführt, eine Verminderung der pathologisch gesteigerten Kapillarpermeabilität und damit eine Hemmung der Blutplasmaexsudation.

Bei der Untersuchung der zu vergleichenden Patientengruppen auf das Vorhandensein von frischem Fibrin in der Synovialmembran ergab sich, daß in der unbehandelten Gruppe frisches Fibrin, ohne erkennbare Organisations-

zeichen, in 21% der Fälle und damit häufiger zu beobachten war als in der mit Corticosteroidinjektionen behandelten Gruppe, wo es nur bei 10,5% der Patienten auftrat. Dieser Unterschied war jedoch weder statistisch auffällig noch statistisch signifikant. Es ist daher fraglich, ob die beobachtete geringere Ablagerung frischen Fibrins als Folge der intraartikulären Steroidtherapie bewertet werden darf, zumal frisches Fibrin überwiegend bei den Patienten beobachtet wurde, die die letzte Injektion etwa zwei Wochen, d.h. relativ kurz vor der Synovektomie erhalten hatten.

Im aktiven Stadium der Chronischen Polyarthrits findet man eine starke Proliferation der Deckzellen und der Fibroblasten im Stratum synoviale als Folge der vorangegangenen Fibrinexsudation (FASSBENDER, 1975). Da die Corticosteroide eine katabole Wirkung auf die Fibroblasten ausüben (s. S.10), könnte eventuell eine Hemmung der Vermehrung dieser Zellen nach intraartikulärer Applikation dieser Substanzen erwartet werden.

Der Vergleich zwischen der behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe ergab jedoch keinen Hinweis dafür, daß die Proliferation der Deckzellen und Fibroblasten durch die Gelenkinjektionen mit Cortisonderivaten vermindert worden war. Da vorhandenes Fibrin die Zellen des Synovialstromas zur Proliferation anregt (FASSBENDER, 1975), stimmt dieses Ergebnis mit dem oben besprochenen überein, wonach die Injektionen keinen Einfluß auf die Fibrinexsudation in der Synovialmembran gezeigt haben. Auch eine Fibrose des Synovialstromas trat bei den Patienten, die eine lokale Steroidtherapie erhalten hatten, nicht häufiger auf als in der Kontrollgruppe.

Eine Vermehrung der Blutgefäße des Synovialstromas wurde in der behandelten Patientengruppe seltener

beobachtet als in der Kontrollgruppe, wobei der ermittelte Unterschied eine statistische Signifikanz jedoch bei weitem nicht erreicht hatte. Es wird diskutiert, daß eine Therapie mit Glucocorticoiden die Entwicklung einer Arteriosklerose fördern (KALBAK, 1972) oder andere Gefäßschäden verursachen kann (JOHNSON et al., 1959; AUFDERMAUR, 1972). Die Untersuchung der zu vergleichenden Patientengruppen ergab bei insgesamt seltenem Auftreten von Gefäßläsionen ein vermehrtes Vorkommen in der mit Steroiden behandelten Gruppe. So zeigten drei der behandelten Patienten eine Proliferation der Gefäßintima und zwei weitere eine Gefäßsklerose, während nur ein Patient der Kontrollgruppe eine Intimaproliferation aufwies. Wegen der geringen Beobachtungszahlen kann aus diesem Befund nicht auf eine gefäßschädigende Wirkung der Corticosteroide geschlossen werden.

Zwischen dem Auftreten synovialer Riesenzellen und den vorangegangenen intraartikulären Corticoidinjektionen ließ sich kein Zusammenhang ermitteln. Dies stimmt mit den Beobachtungen von GRIMLEY und SOKOLOFF (1966) überein.

Auch die Zahl der Siderophagen war bei den mit Steroidinjektionen behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht vermehrt.

Anhand dieses Untersuchungsmaterials konnten außer einem verminderten Gehalt der Grundsubstanz an freien sauren Mukopolysacchariden keine histologischen Veränderungen der Synovialmembran nachgewiesen werden, die für einen Erfolg der intraartikulären Therapie mit Glucocorticoiden sprechen. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Publikationen überein, wo in klinischen Vergleichsstudien gezeigt wurde, daß der Krankheitsverlauf bei der Chronischen Polyarthritits durch eine

intraartikuläre Corticoidtherapie bzw. orale Gabe von Cortisonderivaten trotz symptomatischer Besserung nicht wirksam beeinflußt werden konnte (DANIEL et al., 1961; BERNTSEN u. FREYBERG, 1961).

Bei der intraartikulären Therapie der Chronischen Polyarthrititis mit Osmiumsäure wird eine Zerstörung der entzündeten Synovialmembran angestrebt. Wie Tierversuche ergaben, kommt es in erfolgreichen Fällen zur Regeneration einer normalen Gelenkinnenhaut oder zu einer fibrotischen Umwandlung des Stratum synoviale mit geringer entzündlicher Infiltration (OKA, 1974; MÖTTÖNEN et al., 1972; DAZZIANO et al., 1969; LINDSTRÖM, 1966).

Der Vergleich zwischen der Gruppe der Patienten, welche sich einer intraartikulären Osmiumtherapie unterzogen hatten, und der Kontrollgruppe ergab eine geringere lymphozytäre Infiltration des Stratum synoviale bei den mit Osmiumsäure behandelten Patienten. Dieser Unterschied war jedoch weder statistisch signifikant noch statistisch auffällig. Das Ausmaß der plasmazellulären Infiltration war in beiden Gruppen annähernd gleich.

Bei 75% der mit Osmiumsäure behandelten Patienten war das Stratum synoviale deutlich verbreitert, während dies nur für 45% der Patienten aus der Kontrollgruppe zutraf. Allerdings beruhte die Dickenzunahme der Synovialmembran bei der Osmiumgruppe in vielen Fällen auf der Bildung von Granulationsgewebe.

Zwischen den beiden Gruppen konnte weder ein Unterschied in der Fibrinexsudation noch in der Proliferation der Deckzellen und Fibroblasten des Stratum synoviale gefunden werden. Eine Fibrose des Synovialstromas, wie sie von MÖTTÖNEN et al. (1972) im Tierversuch gesehen worden war, konnte bei vier der 20 behandelten Patienten, aber nur bei einem Patienten aus der 20 Fälle enthaltenden Kontrollgruppe beobachtet werden. Dieses Ergebnis war jedoch statistisch weder auffällig noch signifikant.

Zwischen dem Auftreten von zahlreichen neutrophilen Granulozyten im Stratum synoviale und den vorangegangenen intraartikulären Osmiuminjektionen konnte anhand dieses Untersuchungsmaterials kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Dies steht im Gegensatz zu dem vermehrten Auftreten von neutrophilen Granulozyten nach Corticosteroidinjektionen. Vergleicht man die Zeitabstände zwischen der letzten Injektion und der Synovektomie, so zeigt sich, daß die letzte Steroidinjektion durchschnittlich 10 Wochen, die letzte Osmiuminjektion dagegen 17 Wochen vor der Operation erfolgte. Eine eventuell durch die Therapie mit Osmiumsäure verursachte Entzündung der Synovialmembran könnte nach dieser relativ langen Zeit bereits wieder abgeklungen sein. In den Fällen, wo zahlreiche Granulozyten gefunden worden waren, hatten die Osmiuminjektionen etwa 4 Wochen vor der Operation stattgefunden. Auch zwischen dem Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Stratum synoviale und der erfolgten Osmiumtherapie bestand kein Zusammenhang.

Die Synovialmembran wies bei den mit Osmiumsäure behandelten Patienten häufiger Siderophagen auf als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Der Unterschied war jedoch sehr klein und statistisch weder auffällig noch signifikant.

Auf die Vermehrung von Blutgefäßen im Synovialstroma zeigte die Osmiumtherapie keinen Einfluß. Bei drei der 20 Patienten, die Osmiuminjektionen erhalten hatten, zeigten einige Blutgefäße eine Intimaproliferation, während eine solche bei den Patienten der Kontrollgruppe nicht auftrat. Wegen der kleinen Beobachtungszahl können daraus keine Schlüsse gezogen werden. Bei den übrigen 17 Patienten der behandelten Gruppe sowie den Patienten der Kontrollgruppe fanden sich keine Gefäßveränderungen.

Zwischen dem Auftreten von Riesenzellen im Stratum synoviale und den vorangegangenen Injektionen mit Osmiumsäure bestand kein Zusammenhang. Auch eine Basophilie der Zwischensubstanz wurde bei den mit Osmiumsäure behandelten Patienten nicht häufiger beobachtet als in der Kontrollgruppe.

Die statistische Untersuchung des vorliegenden Beobachtungsmaterials hat keine signifikanten Veränderungen histologischer Merkmale nach einer intraartikulären Therapie mit Osmiumsäure erbracht, die auf einen Behandlungserfolg hinweisen. Dies könnte eventuell darauf zurückzuführen sein, daß die Synovialmembran vor der Osmiumtherapie im Verlauf einer chronischen Synovitis eine erhebliche Verbreiterung erfahren hatte, die eine Penetration der Säure in deren tiefere Schichten verhindert haben könnte. VIRKKUNEN et al. (1965) beobachteten bei Patienten mit fortgeschrittener Chronischer Polyarthrititis nach intraartikulärer Osmiumtherapie eine hohe Rezidivquote der klinischen Symptome, die sie auf den gleichen Grund zurückführten.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

1. In der vorgelegten Arbeit wurden die histologischen Merkmale der Synovialmembran nach therapeutischen Gelenkinjektionen bei der Chronischen Polyarthritits untersucht.
2. Dazu wurde die Histologie der Synovialmembranen von 85 Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate vor der Synovektomie eine oder mehrere intraartikuläre Glucocorticoidinjektionen erhalten hatten, mit den Befunden verglichen, die von 85 nicht lokal behandelten Patienten stammten und die als Kontrollgruppe dienten. Derselbe Vergleich wurde durchgeführt zwischen einer Gruppe von 20 Patienten, die sich im letzten halben Jahr vor der Operation einer intraartikulären Therapie mit Osmiumsäure unterzogen hatten, und einer Kontrollgruppe, bestehend aus 20 Patienten, die keine Injektionen erhalten hatten. Bei der Zusammenstellung der Kontrollgruppen wurde die Forderung nach Struktur- und Beobachtungsgleichheit zwischen der behandelten Gruppe und der zugehörigen Kontrollgruppe beachtet.
3. In der mit Corticosteroidinjektionen behandelten Gruppe zeigte das Stratum synoviale im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine stärkere Verbreiterung und Zottenbildung, die sich als statistisch signifikant erwies ($p < 0,01$). Daraus kann geschlossen werden, daß der Krankheitsprozeß bei diesen Patienten insgesamt progredienter verlaufen ist als in der Vergleichsgruppe. Eine Fibrose des Synovialstromas, die mit einer Verbreiterung der Synovialmembran einhergeht, wurde in der behandelten Gruppe nicht häufiger angetroffen als in der Kontrollgruppe.
4. Die Beurteilung der Zwischensubstanz ergab bei den Patienten, die intraartikuläre Steroidinjektionen

erhalten hatten, eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte Basophilie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Er beruht auf der Wirkung der Glucocorticoide, die den Gehalt der Grundsubstanz an freien sauren Mukopolysacchariden herabsetzen.

5. Es bestand ein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von zahlreichen neutrophilen Granulozyten im Stratum synoviale und den vorangegangenen Corticosteroidinjektionen ($p < 0,05$). Nach therapeutischen Gelenkinjektionen muß daher mit einer Infektion der Synovialmembran gerechnet werden. Die Infiltration des Stratum synoviale mit eosinophilen Granulozyten blieb nach der Steroidtherapie unverändert.
6. Der Vergleich zwischen der mit intraartikulären Glucocorticoidinjektionen behandelten Patientengruppe und der Kontrollgruppe ergab keinen statistisch gesicherten Unterschied hinsichtlich der Infiltration des Stratum synoviale mit Lymphozyten und Plasmazellen. Fibrinexsudation, Proliferation der Deckzellen und Fibroblasten des Synovialstromas sowie Zahl und Morphologie der Blutgefäße zeigten ebenfalls keinen Unterschied in beiden Gruppen.
7. Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Riesenzellen oder Siderophagen in der Synovialmembran und der vorangegangenen Steroidtherapie.
8. Die Untersuchungen ergaben außer einer Verminderung der freien sauren Mukopolysaccharide keine weiteren statistisch gesicherten Veränderungen nach intraartikulärer Glucocorticoidtherapie, die auf einen Behandlungserfolg hinweisen. Dies spricht dafür, daß

die Gelenkinjektionen mit Cortison und -derivaten lediglich zu einer temporären symptomatischen Besserung führen, das morphologische Krankheitsbild jedoch nicht beeinflussen.

9. Der Vergleich zwischen der Gruppe der Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate vor der Synovektomie eine Gelenkinjektion mit Osmiumsäure erhalten hatten, und der Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten, die im entsprechenden Zeitraum keine intraartikulären Injektionen erhalten hatten, ergab bei den behandelten Patienten eine geringere lymphozytäre Infiltration des Stratum synoviale als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war jedoch weder statistisch signifikant noch statistisch auffällig. Ein Einfluß der Osmiumtherapie auf die Infiltration der Synovialmembran mit Plasmazellen zeigte sich nicht.
10. Bei 75% der mit Osmiumsäure behandelten Patienten war das Stratum synoviale deutlich verbreitert, während sich eine Dickenzunahme der Synovialmembran nur bei 45% der Patienten aus der Kontrollgruppe nachweisen ließ. Die Verbreiterung der Synovialmembran bei der Osmiumgruppe war allerdings in vielen Fällen auf die Bildung von Granulationsgewebe zurückzuführen.
11. Hinsichtlich der Proliferation der Deckzellen und Fibroblasten des Stratum synoviale, der Fibrinexsudation und dem Auftreten einer Fibrose oder Basophilie der Synovialmembran konnte zwischen der mit Osmiumsäure behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe kein statistisch gesicherter Unterschied festgestellt werden.
Ein statistisch gesicherter Zusammenhang konnte ebenfalls weder zwischen dem Auftreten von Granulozyten, Riesenzellen oder Siderophagen im Stratum synoviale und

der vorangegangenen Osmiumtherapie noch zwischen dem Auftreten von Gefäßveränderungen oder einer Gefäßvermehrung und den erfolgten Osmiuminjektionen nachgewiesen werden.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

ADAM, M.:

Beitrag zur Vorstellung über den Mechanismus der Goldtherapie

Zschr. Rheumaforsch. 27, 102-110 (1968)

ALARCON-SEGOVIA, D., WARD, L.E.:

Charcot-like arthropathy in rheumatoid arthritis. Consequence of overuse of a joint repeatedly injected with hydrocortisone

J. Amer. Med. Ass. 193, 1052-1054 (1965)

ANDREIS, M.:

Immunosuppression in the treatment of rheumatoid arthritis. Basic principles and available substances

Adv. Clin. Pharmacol. 6, 81-88 (1974)

ASBOE-HANSEN, G.:

Mechanism of steroid inhibition of connective tissue growth

In: Inflammation and Diseases of the Connective Tissue (Ed. L.C. Mills, J.H. Moyer), S. 460-464

Philadelphia, London: W.B. Saunders Company 1961

ASHTON, N., COOK, C.:

In vivo observations of the effects of cortisone upon the blood vessels in rabbit ear chambers

Brit. J. Exper. Path. 33, 445-450 (1952)

AUFDERMAUR, M.:

Die Synovialis bei der progredient chronischen Polyarthrititis

Dtsch. med. Wschr. 97, 448-453 (1972)

BAACKE, M.:

Orthopädische Therapie rheumatischer Erkrankungen

Med. Welt 23, 1660-1664 (1972)

BARGMANN, W.:

Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen

5. Aufl. S.247-248, Stuttgart: Thieme 1964

BARLAND, P., NOVIKOFF, A.B., HAMERMAN, D.:

Electron microscopy of the human synovial membrane
J. Cell. Biol. 14, 207-217 (1962)

BAXTER, J.D., FORSHAM, P.H.:

Tissue effects of glucocorticoids
Amer. J. Med. 53, 573-589 (1972)

BENTLEY, G., GOODFELLOW, J.W.:

Disorganisation of the knees following intra-articular
hydrocortisone injections
J. Bone Surg., Brit. Ed. 51, 498-502 (1969)

BERGLÖF, F.E.:

Osmic acid in arthritis therapy
Acta rheum. scand. 5, 70-74 (1959)

BERGLÖF, F.E.:

Further studies on the use of osmic acid in the
treatment of arthritis
Acta rheum. scand. 10, 92-98 (1964)

BERGMANN, P., DÜRRSCHMIDT, V., BECKER, S.:

Die chemische Synovektomie mit Osmiumsäure bei der
Rheumatoid-Arthritis
Dtsch. Gesd.wes. 26, 600-603 (1971)

BERNTSEN, C.A., FREYBERG, R.H.:

Rheumatoid patients after 5 or more years of cortico-
steroid treatment: a comparative analysis of 183 cases
Ann. Int. Med. 54, 938-953 (1961)

BHAN, A.K., ROY, S.:

Synovial giant cells in rheumatoid arthritis and other
joint diseases
Ann. Rheumat. Dis. 30, 294-298 (1971)

BIERTHER, M., STREIT, W.:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der
Kniegelenkssynovialis bei chronischer Polyarthritits
Zschr. Rheumaforsch. 30, 330-341 (1971)

BIERTHER, M., STREIT, W.:

Die Synovialis bei chronischer Polyarthrititis

Dtsch. med. Wschr. 97, 453-456 (1972)

BIERTHER, M., WAGNER, R.:

Zur Frage rundzelliger Infiltrate in der Synovialis bei chronischer Polyarthrititis

Zschr. Rheumaforsch. 32, 441-450 (1973)

BLAND, J.H.:

Drug treatment of rheumatoid arthritis

Semin. Drug Treat. 1, 93-118 (1971)

BÖNI, A.:

Die Therapie der progredient-chronischen Polyarthrititis

Dtsch. med. Wschr. 95, 846-849 (1970)

BOUSSINA, J., KUZMANOVIC, J., ESSELINCKX, W., FALLET, G.H.:

Résultats thérapeutiques de la synoviorthèse à l'acide osmique

Schweiz. med. Wschr. 104, 693-696 (1974)

BROWN, E.M., FRAIN, J.B., UDELL, L., HOLLANDER, J.L.:

Locally administered hydrocortisone in the rheumatic diseases

Amer. J. Med. 15, 656-665 (1953)

BUCHER, O.:

Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen

8. Aufl. S.535, Bern, Stuttgart: Huber 1973

CASTOR, C.W.:

The microscopic structure of normal human synovial tissue

Arthr. and Rheum. 3, 140-151 (1960)

CHANDLER, G.N., JONES, D.T., WRIGHT, V., HARTFALL, S.J.:

Charcot's arthropathy following intra-articular hydrocortisone

Brit. Med. J. 1, 952-953 (1959)

CLARK, W.S.:

Current knowledge of pathogenesis of rheumatoid arthritis

South. Med. J. 68, 527-529 (1975)

COOPER, N.S.:

Pathology of rheumatoid arthritis

Med. Clin. North America 52, 607-621 (1968)

COPE, C.L.:

Steroids, inflammation and immunity

In: Adrenal Steroids and Disease (Ed. C.L. Cope) S. 255-281. London: Pitman Medical Publishing Co Ltd 1965

CURREY, H.L.F.:

Intra-articular Thiotepe in rheumatoid arthritis

Ann. Rheumat. Dis. 24, 382-388 (1965)

CURREY, H.L.F.:

Immunosuppressive drugs in rheumatoid arthritis - toxicity

Adv. Clin. Pharmacol. 6, 98-104 (1974)

DANIEL, J., MCCARTY, J.R., HOLLANDER, J.L.:

Intra-articular corticosteroid therapy: A nine-year follow-up

In: Inflammation and Diseases of the Connective Tissue (Ed. L.C. Mills, J.H. Moyer), S. 565-570
Philadelphia, London: W.B. Saunders Company 1961

DAVIES, D.V., PALFREY, A.J.:

Electron microscopy of normal synovial membrane

In: Studies on the Anatomy and Function of Bone and Joints (Ed. F. Gaynor Evans), S. 1-116
Berlin, Heidelberg: Springer 1966

DAVIES, D.V., PALFREY, A.J.:

The fine structure of normal and rheumatoid synovial membrane

Mod. Trends Rheumatol. 2, 1-20 (1971)

DAVIS, B.:

Effects of prednisolone in an experimental model of arthritis in the rabbit

Ann. Rheumat. Dis. 30, 509-521 (1971)

DAZZIANO, L., GAGNON, J., LAURIN, C.A.:

Chemical synovectomy of an experimental arthritis

Canad. Med. Ass. J. 101, 24-29 (1969)

DEICHER, H., FRICKE, R., KRULL, P.:

Behandlung chronischer Bindegewebserkrankungen mit
Zytostatika

Münch. med. Wschr. 12, 505-515 (1970)

DELBRÜCK, A.:

Biochemische Aspekte der chronisch-rheumatischen
Entzündung

Z. Rheumatol. 34, 243-260 (1975)

DOMENJOZ, R.:

Pharmakologie der Antirheumatika

Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 1, 343-361 (1969)

DOUGHERTY, T.F.:

The mechanism of action of adrenocortical hormones in
allergy

Progr. Allergy 4, 319-360 (1954)

DREXEL, H., POSSE, P.:

Physikalisch-medizinische Behandlungsmöglichkeiten
bei chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen
Internist 15, 322-327 (1974)

ENGLER, J.:

Zur intraartikulären Kortikoidtherapie

Beitr. Orthop. Traum. 16, 454-457 (1969)

FASSBENDER, H.G.:

Spezifische und unspezifische Strukturen entzündlich-
rheumatischer Erkrankungen

Med. Klin. 65, 2152-2157 (1970)

FASSBENDER, H.G.:

Konzept einer Pathosystematik der chronischen
Polyarthritiden

Zschr. Rheumaforsch. 31, 129-136 (1972)

FASSBENDER, H.G.:

Pathologie rheumatischer Erkrankungen, S. 7, S. 86-136
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1975

FAVOUR, C.B.:

The cellular response to inflammation and its modification
by glucocorticoids

In: Inflammation and Diseases of the Connective Tissue
(Ed. L.C. Mills, J.H. Moyer), S. 486-501
Philadelphia, London: W.B. Saunders Company 1961

FISCHEL, E.E.:

Inhibition of antibody production by cortisone

In: Inflammation and Diseases of the Connective Tissue
(Ed. L.C. Mills, J.H. Moyer), S. 472-477
Philadelphia, London: W.B. Saunders Company 1961

FISHER, D.D., BICKEL, W.H.:

Corticosteroid-induced avascular necrosis

J. Bone Surg., Am. Ed. 53, 859-873 (1971)

GARDNER, D.L.:

Pathology of the connective tissue diseases. S. 41-47, S.67-87
London: Edward Arnold Publishers Ltd. 1965

GEILER, G.:

Morphologie und Pathogenese der Rheumatoid-Arthritis

Beitr. Orthop. Traum. 18, 99-100 (1971)

GIFFORD, R.H.:

Corticosteroid therapy for rheumatoid arthritis

Med. Clin. North America 57, 1179-1190 (1973)

GRIMLEY, P.M., SOKOLOFF, L.:

Synovial giant cells in rheumatoid arthritis

Amer. J. Path. 49, 931-954 (1966)

HAMERMAN, D., BARLAND, P., JANIS, R.:

The structure and chemistry of the synovial membrane
in health and disease

In: The biological basis of medicine (Ed. E.E. Bittar),
S. 269-309. London, New York: Academic Press. Vol 3 1969

HANDBUCH DER HISTOCHEMIE Band II, 2. Polysaccharide

(Ed. W. Graumann, K. Neumann), S. 84-145
Stuttgart: Fischer 1964

HARTMANN, F.:

Therapie des Rheumatismus. Einleitung.

Internist 8, 237-238 (1967)

HELDER, A.W., FELTKAMP-VROOM, T.M., NIENHUIS, R.L.F.:

Electron and light microscopical observations and serological findings in rheumatoid arthritis

Ann. Rheumat. Dis. 32, 515-523 (1973)

HENCH, P.S., KENDALL, E.C., SLOCUMB, C.H., POLLEY, H.F.:

Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. A study in clinical physiology.

Arch. Intern. Med. 85, 545-666 (1950)

HIROHATA, K.:

Electron microscopic observations of synovial tissue in health and disease

In: Biochemistry and Pathology of Connective Tissue (Ed. Y. Otaka), S. 205-231. Stuttgart: Thieme 1974

HOLLANDER, J.L.:

Intra-articular corticosteroid therapy.

Amer. Practitioner 12, 190-193 (1961)

HOLLANDER, J.L., BROWN, E.M., JESSAR, R.A., BROWN, C.Y.:

Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints

J. Amer. Med. Ass. 147, 1629-1635 (1951)

HOWELL, D.S., RAGAN, C.:

The course of rheumatoid arthritis during four years of induced hyperadrenalism (IHA)

Medicine 35, 83-119 (1956)

HURD, E.R.:

Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of cyclophosphamide, azathioprine and methotrexate

Arthr. and Rheum. 16, 84-88 (1973)

HURRI, L., SIEVERS, K., OKA, M.:

Intra-articular osmic acid in rheumatoid arthritis

Acta rheum. scand. 9, 20-27 (1963)

JAFFE, J.A.:

Klinische Erfahrungen mit D-Penicillamin

In: Basistherapie der rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthrititis. Grundlagen - Wege - Ziele, S. 55-60
Bayer AG, Chemiewerk Homburg 1973

JESSERER, H.:

Nil nocere. Gelenkschäden durch Cortison

Münch. med. Wschr. 113, 655-660 (1971)

JOHNSON, R.L., SMYTH, C.J., HOLT, G.W., LUBCHENCO, A.,
VALENTINE, E.:

Steroid therapy and vascular lesions in Rheumatoid Arthritis

Arthr. and Rheum. 2, 224-229 (1959)

JUNGE-HÜLSING, G., WAGNER, H.:

Über gleichartige mesenchymale Grundphänomene in der Pathogenese der verschiedenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Zschr. Rheumaforsch. 30, 65-85 (1971)

JUNGE-HÜLSING, G., WAGNER, H., MÜLLER, V.S.:

Versuche zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus von D-Penicillamin

In: Basistherapie der rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthrititis. Grundlagen - Wege - Ziele, S. 49-54
Bayer AG, Chemiewerk Homburg 1973

KAHN, C.B., HOLLANDER, J.L., SCHUHMACHER, H.R.:

Corticosteroid crystals in synovial fluid

J. Amer. Med. Ass. 211, 807-809 (1970)

KAJANDER, A., RUOTSI, A.:

The effect of intra-articular osmic acid on rheumatoid knee joint affections

Ann med. int. Fenniae 57, 87-91 (1967)

KALBAK, K.:

Incidence of arteriosclerosis in patients with rheumatoid arthritis receiving long-term corticosteroid therapy

Ann. Rheumat. Dis. 31, 196-200 (1972)

KOEHLER, B.E., UROWITZ, M.B., KILLINGER, D.W.:

The systemic effects of intra-articular corticosteroid
J. Rheumatol. 1, 117-125 (1974)

LAINE, V., KOOTA, U., LARSEN, A., RAUNIO, K., NISSILÄ, M.:

Clinical experience with osmic acid in the treatment
of joint effusion in rheumatoid arthritis. Preliminary
report of a controlled clinical trial

Adv. Clin. Pharmacol. 6, 130-133 (1974)

LAYTON, L.L.:

Effect of cortisone upon chondroitin sulfate synthesis
by animal tissues

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 76, 596-598 (1951)

LETTERER, E.:

Allgemeine Pathologie des Bindegewebes

Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 65, 9-27 (1959)

LEVER, J.D., FORD, E.H.:

Histological, histochemical and electron microscopic
observations on synovial membrane

Anat. Rec. 132, 525-539 (1958)

LEWIS, D.A., DAY, E.H.:

Biochemical factors in the action of steroids on
diseased joints in rheumatoid arthritis

Ann. Rheumat. Dis. 31, 374-378 (1972)

LINDNER, J.:

Der rheumatische Bindegewebsstoffwechsel und die
pathologische Struktur des Bindegewebes bei rheumatoider
Arthritis

Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 73, 1315-1349 (1968)

LINDNER, J.:

Zur biochemischen Morphologie der rheumatoiden Arthritis
Zschr. Rheumaforsch. 31, 10-25 (1972) Suppl 2

LINDSTRÖM, J.:

Studies in experimental synovectomy

Acta rheum. scand. 12, 175-187 (1966)

LORENZEN, Ib.:

The effects of glucocorticoids on connective tissue
Acta med. Scand. Suppl 500, 17-21 (1969)

MARTIO, J., ISOMÄKI, H., HEIKKOLA, T., LAINE, V.:

The effect of intra-articular osmic acid in juvenile
rheumatoid arthritis

Scand. J. Rheumatol. 1, 5-8 (1972)

McCARTY, D.J.:

Treatment of rheumatoid joint inflammation with
triamcinolone hexacetonide

Arthr. and Rheum. 15, 157-173 (1972)

McCARTY, D.J., HOGAN, J.M.:

Inflammatory reaction after intrasynovial injection
of microcrystalline adrenocorticosteroid esters

Arthr. and Rheum. 7, 359-367 (1964)

MEYER, W.:

Derzeitiger Stand der Goldtherapie

Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 3, 260-268 (1974)

MEYER, W.:

Kritische Bewertung der Rheumatherapie. Basistherapeutika
Therap. Gegenw. 114, 2029-2042 (1975)

MIEHLKE, K.:

Chronische Polyarthrititis - therapeutische Möglichkeiten

In: Basistherapie der rheumatoiden Arthritis/chronischen
Polyarthrititis. Grundlagen - Wege - Ziele, S. 29-35
Bayer AG, Chemiewerk Homburg 1973

MINNO, A.M.:

Local anti-rheumatic effect of betamethasone

Penn. Med. 74, 59-61 (1971)

MOHING, W.:

Zur operativen Behandlung rheumatischer Gelenkerkran-
kungen unter besonderer Berücksichtigung der
Frühsynovektomie

Fortschr. Med. 90, 795-800 (1972)

MÖTTÖNEN, M., NEVALAINEN, T., NIEMINEN, L.:

The effect of osmium tetroxide on synovitis in rabbits induced by immunization

Scand. J. Rheumatol. 1, 41-45 (1972)

MOLL, W.:

Klinische Rheumatologie

1. Aufl. S. 109, Basel: Karger 1958

MÜLLER, W.:

Ätiologische und pathogenetische Faktoren bei der chronischen Polyarthrit. d) Humorale Immunprozesse

Z. Rheumatol. 33, 22-25 (1974) Suppl 3

NISSILÄ, M.:

Osmic acid treatment for rheumatoid synovitis

Ann. Clin. Res. 7, 202-204 (1975)

OKA, M.:

Experimental studies on osmic acid and Yttrium 90 in synovitis

Adv. Clin. Pharmacol. 6, 126-129 (1974)

OKA, M., LÄHDESMÄKI, K.:

Systemic effects of large doses of hydrocortisone acetate and prednisolone acetate administered intra-articularly to patients with rheumatoid arthritis

Acta rheum. scand. 8, 192-201 (1962)

OKA, M., REKONEN, A., RUOTSI, A.:

The fate and distribution of intra-articularly injected osmium tetroxide

Acta rheum. scand. 15, 35-42 (1969)

OTT, H.:

Les synoviorthèses dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques

Méd. et hyg., Genève 30, 1951-1953 (1972)

OTT, H.:

Les synoviorthèses

Rev. méd. Suisse rom. 93, 213-217 (1973)

OTT, V.R., SCHMIDT, K.L.:

Die Behandlung mit D-Penicillamin bei rheumatoider Arthritis

Internist 15, 328-335 (1974)

PEARSON, C.M., PAULUS, H.E., MACHLEDER, H.J.:

The role of the lymphocyte and its products in the propagation of joint disease

Ann. N.Y. Acad. Sc. 256, 150-168 (1975)

QUAADE, F.:

Undesirable effects of glucocorticoids

Acta med. Scand. Suppl 500, 77-80 (1969)

RAU, R.:

Die intraartikuläre Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Triamcinolon-Acetonid

Med. Welt 11, 616-620 (1969)

RAU, R.:

Die medikamentöse Therapie der progredient chronischen Polyarthrititis

Therap. Umschau 29, 462-480 (1972)

v. REIS, G., SWENSSON, K.:

Intra-articular injections of osmic acid in painful joint affections

Acta med. Scand. 140, 27-32 (1951) Suppl 259

ROTHENBERGER, W.:

Ätiologische und pathogenetische Faktoren der chronischen Polyarthrititis. e) Zelluläre Immunreaktionen

Z. Rheumatol. 33, 25-28 (1974) Suppl 3

SACHS, L.:

Statistische Auswertungsmethoden

1. Aufl. S. 365-367, 141-144, 341-364, 448-474
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1968

SÄNGER:

Therapie der juvenilen chronischen Polyarthrititis

Dtsch. med. Wschr. 100, 2043-2046 (1975)

SALTER, R.B., GROSS, A., HALL, J.H.:

Hydrocortisone arthropathy - an experimental investigation
Canad. Med. Ass. J. 97, 374-377 (1967)

SCHEIFFARTH, F.:

Zelluläre Immunphänomene bei der p.c.P.

Zschr. Rheumaforsch. 31, 88-96 (1972) Suppl 2

STEINBERG, C.L., DUTHIE, R.B., PIVA, A.E.:

Charcot-like arthropathy following intra-articular
hydrocortisone

J. Amer. Med. Ass. 181, 851-854 (1962)

STRANDBERG, B.:

Intra-articular steroid therapy. A survey and clinical
report

Acta rheum. scand. 10, 29-54 (1964)

THOMPSON, E.B., LIPPMAN, M.E.:

Mechanism of action of glucocorticoids

Metabolism 23, 159-202 (1974)

THOMPSON, M.:

The present status of steroid treatment in rheumatoid
arthritis

Practitioner 205, 604-614 (1970)

TREADWELL, B.L.J., SEVER, E.D., SAVAGE, O., COPEMAN, W.S.C.:

Side-effects of long-term treatment with corticosteroids
and corticotrophin

Lancet 1, 1121-1123 (1964)

TSURUFUJI, S., NAKAGAWA, H., OHNO, T., FUKUHARO, M.:

Metabolic study of the action mechanism of anti-
inflammatory steroids

In: Biochemistry and Pathology of Connective Tissue
(Ed. Y. Otaka), S. 139-151. Stuttgart: Thieme 1974

VERHAEGHE, A., DELCAMBRE, B., THERY, J.M., LEONARDELLI, J.,
BOUSCATIE, F.:

Les synoviorthèses par injection intra-articulaire
d'acide osmique

Rev. rhumat. 38, 237-245 (1971)

VIGNON, G., COLCOMBET, P., LAHNECHE, B., BIED, J.-C.,
MENNIER, P.:

Comparaison des synoviorthèses osmiques et isotopiques
dans la polyarthrite rhumatoïde

Nouv. Presse Med. 3, 2712-2714 (1974)

VIRKKUNEN, M., KRUSIUS, F.E., HEISKANEN, T.:

Experiences of intra-articular administration of
radioactive gold

Acta rheum. scand. 13, 81-91 (1967)

VIRKKUNEN, M., KRUSIUS, F.E., MUROMA, A., VOUTILAINEN, A.V.:

Erfahrungen mit "Unblutiger Synovektomie"

Méd. et hyg., Genève 685, 423-424 (1965)

WALTER, E.:

Biomathematik für Mediziner

1. Aufl. S. 61, Stuttgart: Teubner 1975

WEISSBECKER, L.:

Cortison und seine Derivate als Mittel des Stoffwechsels
und der Zellreaktion und seine praktische Anwendung

Regensb. Jb. ärztl. Fortb. 7, 24-28 (1958)

WEISSMANN, G.:

The mediation of rheumatoid inflammation by lysosomes

Adv. Clin. Pharmacol. 6, 51-62 (1974)

WEISSMANN, G., THOMAS, L.:

The effect of corticosteroids upon connective tissue
and lysosomes

Recent Progr. Hormone Res. 20, 215-245 (1964)

WESSINGHAGE, D., MIEHLKE, K.:

Die chronische Polyarthrit. Veränderungen - operative
und konservative Behandlung

Erg. inn. Med. 36, 97-176 (1974)

WHITEHOUSE, M.W.:

Some biochemical properties of non-steroid anti-
inflammatory drugs which may determine their clinical
activity

In: Non-steroidal anti-inflammatory Drugs (Ed. S. Garattini,
M.N.G. Dukes), S. 52-57, Amsterdam: Excerpta Medica
Foundation 1965

WHITEHOUSE, M.W., BOSTRÖM, H.:

Studies on the action of some anti-inflammatory agents
in inhibiting the biosynthesis of mucopolysaccharide
sulphates

Biochem. Pharmacol. 7, 135-150 (1961)

WYLLIE, J.C., HAUST, M.D., MORE, R.H.:

The fine structure of synovial lining cells in rheumatoid
arthritis

Lab. Invest. 15, 519-529 (1966)

ZIFF, M.:

Pathophysiology of rheumatoid arthritis

Fed. Proc. 32, 131-133 (1973)

ZUCKNER, J., UDDIN, J., RAMSEY, R.H., GANTNER, G.E.,
AHERN, A.M., DORNER, R.W.:

Evaluation of intra-articular Thio-Tepa in rheumatoid
arthritis

Ann. Rheumat. Dis. 25, 178-183 (1966)

Für das Thema, die Überlassung der Befunde und des Bildmaterials sowie für die freundliche Betreuung und die Übernahme des 1. Gutachtens möchte ich Herrn Professor Dr. Fassbender an dieser Stelle herzlich danken. Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Rheumazentrums und insbesondere Frau E. Schöffler für die Unterstützung meiner Arbeit.

Herrn Dr. Scheidt danke ich herzlich für die Hinweise zur statistischen Auswertung der Ergebnisse und Herrn Professor Dr. Schilling für die Übernahme des 2. Gutachtens.

LEBENS LAUF

•
Am 4. Januar 1954 wurde ich in Thalheim, Kreis Limburg, als Tochter des Landwirtes Wilhelm Brum und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Giesendorf, geboren.

Von April 1960 bis März 1964 besuchte ich die Volksschule in Thalheim. Danach wechselte ich zur Realschule in Hadamar über, wo ich im Juni 1969 das Zeugnis der Mittleren Reife erhielt. Im August 1969 setzte ich meine Schulbildung am Gymnasium in Hadamar fort und erwarb hier im Juni 1972 das Reifezeugnis.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich am 21. März 1975 die Ärztliche Vorprüfung, am 30. März 1976 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und am 17. März 1978 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt habe. Im April 1978 begann ich den letzten Studienabschnitt, das Praktische Jahr, am Lehrkrankenhaus in Koblenz.

Seit dem 29. August 1975 bin ich mit dem Diplom-Mathematiker Friedel Schimsheimer verheiratet.

Druck: Reinartz

Copier- und Offset-Center

Gaustraße 1G, Telefon 06131/93870 + Kirschgarten 3, Telefon 06131/96202
6500 Mainz

